

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



2

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных: Scopus, MEDLINE (PubMed), Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).
Учредитель — Российская академия наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.И. БРИКО, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО,
Е.З. ГОЛУХОВА, В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2019/ТОМ 74/№2

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, кор. 1, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель». 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK).
The journal is indexed in Scopus, MEDLINE (PubMed) Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).
Founder — The Russian Academy of Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.I. BRIKO, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO,
L.Z. GOLUKHOVA, V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

SCIENCE EDITOR: A.A. KUBANOV

2019/ 74 (2)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal « Annals of The Russian Academy of Medical Sciences »

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488

Publisher «PEDIATR»: 81, cor. 1, Vavilova street, Moscow, 117335, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕНЕТИКИ
И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

- Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, Е.П. Нужный,
Н.С. Николаева, С.А. Ключников, М.В. Ершова,
А.С. Танас, С.Н. Иллариошкин*
Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование
области экспансии (GAA)_n-повторов гена *FXN*

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

- А.В. Покровская, В.В. Юмагузин, Д.Е. Киреев,
М.В. Винник, В.В. Покровский*
Влияние миграционных процессов на ситуацию
по ВИЧ-инфекции (аналитический обзор)

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

- Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев, М.А. Ливзан,
А.В. Ершов*
Антикоагулянтная терапия при фибрилляции
предсердий в реальной практике:
проблемы и перспективы

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ**

- А.И. Глухов, Д.А. Сивохин, Д.А. Серяк,
Т.С. Родионова, М.И. Камынина*
Онколитические вирусы как
иммунотерапевтические агенты в лечении
злокачественных новообразований
- А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов,
С.А. Фролов, В.Н. Кашиников, А.М. Кузьминов,
Д.Ю. Пикун, В.П. Шубин*
Принципы диагностики и персонализированного
лечения наследственных форм колоректального
рака

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ТРАВМАТОЛОГИИ**

- В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, В.В. Шепелев*
Сравнение результатов и экономической
эффективности минимально инвазивного и
открытого трансфораминального поясничного
межтелового спондилодеза: метаанализ
проспективных когортных исследований

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

- Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупникова, Е.В. Ковалёва*
Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды.
Обзор литературы

**GENETICS AND MOLECULAR MEDICINE:
CURRENT ISSUES**

- 80** *N.Yu. Abramycheva, E.Yu. Fedotova, E.P. Nuzhnyi,
N.S. Nikolaeva, S.A. Klyushnikov, M.V. Ershova,
A.S. Tanas, S.N. Illarioshkin*
Epigenetics of Friedreich's Disease: Methylation of the
(GAA)_n-Repeats Region in *FXN* Gene

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

- 88** *A.V. Pokrovskaya, V.V. Yumaguzin, D.E. Kireev,
M.V. Vinnik, V.V. Pokrovskiy*
The Impact of Migration on HIV Infection Situation
(Analytical Review)

**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY:
CURRENT ISSUES**

- 98** *Yu.P. Skirdenko, N.A. Nikolaev, M.A. Livzan,
A.V. Ershov*
Anticoagulant Therapy
for Atrial Fibrillation in Real Practice:
Problems and Prospects

**ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES**

- 108** *A.I. Glukhov, D.A. Sivokhin, D.A. Seriak,
T.S. Rodionova, M.I. Kamynina*
Oncolytic Viruses As Immunotherapeutic
Agents for the Treatment of Malignant
Tumors
- 118** *A.S. Tsukanov, Yu.A. Shelygin, S.I. Achkasov,
S.A. Frolov, V.N. Kashnikov, A.M. Kuzminov,
D.Yu. Pikunov, V.P. Shubin*
Principles of Diagnosis
and Personalized Treatment of Hereditary
Colorectal Cancer

**TRAUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES**

- 125** *V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, V.V. Shepelev*
Comparison of Results
and Cost-Effectiveness of Minimally Invasive
and Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion:
A Meta-Analysis of Prospective
Cohort Studies

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

- 136** *N.G. Mokrysheva, J.A. Krypinova, E.V. Kovaleva*
The Parathyroid Hormone and Peptides Like It.
Literature Review

Н.Ю. Абрамычева¹, Е.Ю. Федотова^{1*}, Е.П. Нужный¹, Н.С. Николаева¹,
С.А. Ключников¹, М.В. Ершова¹, А.С. Танас², С.Н. Иллариошкин¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование области экспансии (GAA)_n-повторов гена *FXN*

Обоснование. Болезнь Фридрейха (БФ) — самая частая форма среди наследственных атаксий, в большинстве случаев связанная с гомозиготной экспансией GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN*. Метилирование данного гена может играть большую роль в патогенезе БФ. **Цель** — изучить паттерн метилирования CpG-сайтов, фланкирующих область GAA-повторов гена *FXN* у пациентов с БФ и их родственников с гетерозиготным носительством GAA-экспансии, а также его взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания. **Методы.** Исследованы образцы ДНК пациентов с БФ (n=18), их родственников с гетерозиготным носительством GAA-экспансии (n=12) и здоровых добровольцев группы контроля (n=15). Паттерн метилирования определяли методом прямого секвенирования после бисульфитной обработки. **Результаты.** Всего проанализировано 18 CpG-сайтов в UP-GAA области гена (до GAA-повторов) и 12 сайтов в DOWN-GAA области (после GAA-повторов). В UP-GAA области наблюдался более высокий уровень метилирования CpG-сайтов для БФ по сравнению с контрольной группой (p<0,05), а в DOWN-GAA области — снижение среднего уровня метилирования для БФ по сравнению с контролем (p<0,05). Анализ степени метилирования UP-GAA области у пациентов с БФ по сравнению с контролем выявил гиперметилирование по 15 CpG-сайтам из 18 (p<0,05). Наибольшие различия в уровне метилирования в UP-GAA области наблюдались для CpG-сайтов 50–54, 57 и 58. Напротив, в DOWN-GAA области в контрольной группе практически все CpG-сайты были метилированы полностью, а в группе БФ уровень метилирования был статистически значимо меньше (p<0,05). Выявлена прямая корреляция усредненного процента метилирования для UP-GAA области с длиной более длинного экспандированного аллеля при БФ (r=0,63; p=0,03) и отсутствие корреляций для DOWN-GAA области. У гетерозиготных носителей выявлена аналогичная прямая корреляция в UP-GAA области для CpG-сайта 50 (r=0,77; p=0,04), тогда как в DOWN-GAA области наблюдалась обратная зависимость метилирования от числа GAA-повторов в экспандированном аллеле (r=-0,83, p=0,02). Выявлена отрицательная корреляционная связь между гиперметилированием отдельных CpG-сайтов в UP-GAA области и возрастом дебюта заболевания (p<0,05). **Заключение.** В работе выявлено гиперметилирование UP-GAA области и гипометилирование DOWN-GAA области у пациентов с БФ по сравнению с контрольной группой, что определяется длиной GAA-экспансии и оказывает непосредственное влияние на возраст дебюта заболевания.

Ключевые слова: болезнь Фридрейха, эпигенетика, метилирование.

(Для цитирования) Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Ключников С.А., Ершова М.В., Танас А.С., Иллариошкин С.Н. Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование области экспансии (GAA)_n-повторов гена *FXN*. Вестник РАМН. 2019;74(2):80–87. doi: 10.15690/vramn1099)

Обоснование

Болезнь Фридрейха (БФ) — самая частая форма наследственных атаксий, распространенность которой составляет 2–7 на 100 000 населения. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота гетерозиготного носительства мутантного гена составляет 1:90–120 человек [1–3]. Ген БФ, *FXN* (*FRDA*), картирован в прицентроммерной области 9-й хромосомы в локусе 9q13-21.1 и кодирует митохондриальный белок фратаксин. Заболевание в большинстве случаев связано с гомозиготной экспансией tandemных GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN*: в норме число копий GAA не превышает 32, а у 96–98% пациентов с БФ число GAA-повторов в обоих аллелях гена увеличено от 70 до 1700 [4, 5]. Экспансия такой длины нарушает созревание первичного транскрипта, препятствуя вырезанию интрона из молекулы зрелой мРНК. Это приводит к снижению или даже почти полному блоку трансляции гена и, соответственно, к недостаточности синтеза или искажению структуры цитоплазматического белка фратаксина, отвечающего за митохондриальный транспорт железа. Недостаточность фратаксина приводит к аккумуляции железа цитозольного происхождения внутри митохондрий, нарушению синтеза АТФ, расстройству механизмов поддержания мембранного потенциала и индукции свободнорадикальных окислительных реакций

в митохондриях, что сопровождается гибелью клеток наиболее энергозависимых органов и тканей, среди которых в первую очередь страдают нейроны [6–10].

БФ характеризуется дегенеративными изменениями в проводящих путях задних и боковых канатиков спинного мозга, задних корешках, а также в клетках коры мозжечка, подкорковых ядер, коры большого мозга [11, 12]. Тяжесть клинических проявлений и возраст дебюта БФ, как и при других «болезнях экспансии», имеют определенную связь с размером патологически удлиненного GAA-тракта. Однако в ряде работ показано, что только в ~50% случаев наблюдается четкая обратная корреляция между возрастом манифестации заболевания и количеством GAA-повторов, что указывает на многофакторность регуляции фенотипических особенностей БФ [13–16].

В последнее время уделяется большое внимание роли эпигенетики в развитии различных заболеваний, среди которых особенное место занимают патологии нервной системы, связанные с «динамическими мутациями», т.е. с экспансией tandemных повторов [17–19]. Основными вопросами при изучении эпигенетики являются закономерности и механизмы изменения экспрессии генов, не затрагивающие нуклеотидной последовательности ДНК. Наиболее хорошо изученным к настоящему времени эпигенетическим механизмом является метилирование

цитозинового основания ДНК: оно осуществляется путем присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца. Основной функцией метилирования является изменение активности гена за счет специфической регуляции экспрессии, при этом даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменить уровень экспрессии генов [20–24]. Изучение паттерна метилирования CpG-сайтов при различных заболеваниях открывает возможность для разработки принципиально новой молекулярной терапии, связанной с воздействием на эпигеном и коррекцией нарушений механизмов контроля экспрессии генов [25, 26].

Учитывая существующую обратную связь между уровнем экспрессии гена *FXN* и тяжестью состояния БФ, предполагается, что модификация ДНК-метиления может влиять на прогрессирование заболевания, а эпигенетический профиль может служить изменяемым и измеряемым маркером при проведении специфического лечения [27].

Активность многих генов зависит от регуляторных последовательностей, находящихся в 1-м интроне. Соответственно, область GAA-экспансии 1-го интрона гена *FXN* с наибольшей вероятностью влияет на уровень его экспрессии [28, 29]. Ряд исследований, направленных на изучение влияния эпигенетического статуса на развитие БФ, сфокусированы на оценке уровня метилирования CpG-сайтов области, фланкирующей (GAA)_n-повторы. Так, в ряде работ были выявлены различия степени метилирования этого региона в образцах пациентов с БФ по сравнению с контрольной группой, а именно наблюдалось гиперметилование области, расположенной выше GAA-экспансии, и гипометилование области,

расположенной ниже. Большинство исследований проводилось на аутопсийном материале, и оценка уровня метилирования проводилась по нескольким выборочным CpG-сайтам [30–32].

В нашей работе был проведен сравнительный анализ степени метилирования множества CpG-сайтов (суммарно 30 сайтов) области (GAA)_n-повторов гена *FXN* (771 п.н. до повторов в UP-GAA области и 255 п.н. после повторов в DOWN-GAA области) на репрезентативной выборке российских пациентов с БФ, здоровых родственников пациентов — гетерозиготных носителей экспансии (GAA)_n-повторов и контрольной группы.

Цель исследования — изучить паттерн метилирования гена *FXN* у пациентов с БФ и гетерозиготных носителей экспансии GAA-повторов.

Методы

Дизайн исследования

Нерандомизированное контролируемое исследование. Группы формировались ретроспективно на основании результатов генетической диагностики.

Критерии соответствия

В работе была использована коллекция образцов ДНК пациентов с БФ, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научный центр неврологии», их здоровых родственников (гетерозиготных носителей GAA-экспансии в 1-м интроне гена *FXN*) и пациентов контрольной группы. Критериями включения в группу с БФ являлся клинический диагноз заболевания, поставленный согласно утвержденным диагностическим критериям с наличием по-

N.Yu. Abramychева¹, E.Yu. Fedotova^{1*}, E.P. Nuzhnyi¹, N.S. Nikolaeva¹,
S.A. Klyushnikov¹, M.V. Ershova¹, A.S. Tanas², S.N. Illarionov¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

² Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Epigenetics of Friedreich's Disease: Methylation of the (GAA)_n-Repeats Region in *FXN* Gene

Background: Friedreich's disease (FD) is the most common hereditary ataxia. It is associated, most frequently, with homozygous GAA repeats expansion in intron 1 of the *FXN* gene. Methylation of the *FXN* gene can play an important role in the pathogenesis of FD. **Aims:** to study methylation pattern in CpG sites flanking GAA-expansion in intron 1 of the *FXN* gene in patients with FD and their heterozygous relatives as well as its relationship with clinical features. **Materials and methods:** We studied DNA samples from patients with FD (n=18), their relatives carrying heterozygous GAA expansion (n=12), and control group (n=15). Pattern of methylation was studied by direct sequencing of DNA regions after bisulphide processing. **Results:** We analyzed 18 CpG sites in the UP-GAA region of the gene (before GAA-repeats) and 12 CpG sites in the DOWN-GAA region (after GAA-repeats). In the UP-region, the mean methylation level of CpG sites in FD patients was higher compared to controls (n=15) (p<0.05), while in the DOWN-region there was a decrease of mean methylation level in FD compared to controls (p<0.05). Analysis of methylation level in different CpG sites in the UP-GAA region revealed hypermethylation for 15 of 18 CpG-sites as compared to controls (p<0.05). The most significant differences in methylation level in the UP-GAA region were seen for CpG sites 50–54, 57 and 58. In contrast, in the DOWN-GAA region almost all CpG sites were fully methylated in the control group, while in FD patients methylation was significantly lower (p<0.05). We revealed positive correlation of mean methylation level and more expanded allele length for the UP-GAA region in FD (r=0.63; p=0.03), and no correlations for the DOWN-GAA region. In heterozygous carriers we observed an analogous positive correlations in the UP-GAA region for CpG site 50 (r=0.77; p=0.04), while in the DOWN-GAA region there was inverse correlation of methylation with GAA repeat number in the expanded allele (r=-0.83, p=0.02). Negative correlation was found between the hypermethylation of some CpG-sites in the UP-GAA region and age of the disease onset (p<0.05). **Conclusion:** We revealed hypermethylation in the UP-GAA region and hypomethylation in the DOWN-GAA region in patients with FD compared to controls and correlations of methylation level with the GAA expansion length and age of disease onset.

Key words: epigenetics, methylation, Friedreich's disease.

(For citation: Abramychева NYu, Fedotova EYu, Nuzhnyi EP, Nikolaeva NS, Klyushnikov SA, Ershova MV, Tanas AS, Illarionov SN. Epigenetics of Friedreich's Disease: Methylation of the (GAA)_n-Repeats Region in *FXN* Gene. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):80–87. doi: 10.15690/vramn1099)

ложительной молекулярно-генетической диагностики (гомозиготная экспансия tandemных GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN*). Для гетерозиготных носителей, группа которых формировалась из родственников больных, критерием включения было наличие гетерозиготной GAA-экспансии. В группу контроля включались здоровые добровольцы, не имевшие клинических проявлений и экспансии GAA-повторов в гене *FXN*. Все образцы крови для получения образцов ДНК были взяты с информированного согласия исследуемых лиц.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ДНК-лаборатории V неврологического (нейрогенетического) отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» (далее ФГБНУ «НЦН»).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2017–2018 гг. на образцах ДНК, собранных за время работы ДНК-лаборатории ФГБНУ «НЦН» с 2011 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным после заполнения информированного согласия осуществлялся забор крови из кубитальной вены для молекулярно-генетического исследования в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) с 3,8% цитратом натрия.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Изучалась степень метилирования CpG-сайтов в области GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN* (UP- и DOWN-области).

Методы регистрации исходов

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Наличие экспансии GAA-повторов оценивали методом полимеразной цепной реакции соответствующей области с последующим разделением в агарозном геле.

Паттерн метилирования определяли методом прямого секвенирования соответствующих участков ДНК после бисульфитной обработки, в результате которой 5-метилцитозин остается неизменным и амплифицируется как цитозин, тогда как неметилированный цитозин в результате сульфонирувания и последующего гидролитического дезаминирования преобразуется в урацил, который амплифицируется как тимин. Бисульфитную конверсию проводили с помощью набора EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, США) согласно методике производителя.

Для секвенирования интересующая область 1-го интрона гена *FXN* была разбита на три короткие последовательности, которые амплифицировались со специфических праймеров, лежащих вне CpG-сайтов.

Степень метилирования рассчитывали путем анализа первичных результатов секвенирования по Сэнгеру (хроматограмм капиллярного электрофореза), полученных на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) и обработанных с помощью компьютерной программы SeqBase; программа позволяет учитывать неэквивалентность нуклеотидного состава секвенированных матриц, модифицированных бисульфитом натрия. Процент метилирования для каждого конкретного CpG-сайта в образцах ДНК рассчитывали по отноше-

нию высоты синего пика (метилированный цитозин, C) к суммарной высоте синего и красного пиков (метилированный и неметилированный цитозин, C+T).

Этическая экспертиза

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦН» (протокол № 11-3/17 от 18.10.17). Все участники исследования получили необходимую информацию и добровольно подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для проверки гипотез использовали критерии непараметрической статистики. Сравнение групп осуществляли критерием Краскала–Уоллиса, корреляционный анализ проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена (*r*). Уровень значимости (*p*) при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании была проанализирована геномная ДНК следующих лиц: пациентов с БФ (*n*=18); их здоровых родственников — гетерозиготных носителей GAA-экспансии в гене *FXN* (*n*=12); неврологически здоровых людей с отсутствием экспансии в обоих аллелях *FXN* (*n*=15). Средний возраст пациентов с БФ составил 28,2±7,9 (от 14 до 43) года, возраст дебюта симптомов — 13,4±7,4 (от 4 до 41) года. Возраст начала заболевания определялся согласно появлению первых симптомов атаксии. Средний возраст гетерозиготных носителей составил 43,5±9,1 (от 29 до 56) года. Группа контроля была сопоставима по возрасту, полу и этническому составу с группой БФ.

Основные результаты исследования

Число tandemных GAA-повторов в меньшем аллеле гена у пациентов с БФ составило 595±186, в большем аллеле — 795±145. Число tandemных повторов в экспандированном аллеле у гетерозигот *FXN* составило 600±237.

Аналізу на степень метилирования были подвергнуты две области 1-го интрона гена *FXN*: 5'-область выше (GAA)_n-повторов протяженностью 771 п.н. (UP-GAA), содержащая 18 CpG-сайтов, и область после повторов протяженностью 255 п.н. (DOWN-GAA), содержащая 12 CpG-сайтов. Для удобства представления данных все CpG-сайты были обозначены порядковыми номерами (50–67 в UP-области и 1–12 в DOWN-области) (рис. 1). В обеих областях наблюдалось различие в степени метилирования образцов ДНК пациентов с БФ и контрольной группы. В UP-GAA области усредненный уровень метилирования CpG-сайтов для образцов БФ был выше по сравнению с контрольной группой (*p*<0,05). В DOWN-GAA области наблюдалось статистически значимое снижение усредненного уровня метилирования для образцов БФ по сравнению с контролем (*p*<0,05). При этом образцы с одним экспандированным аллелем (гетерозиготные

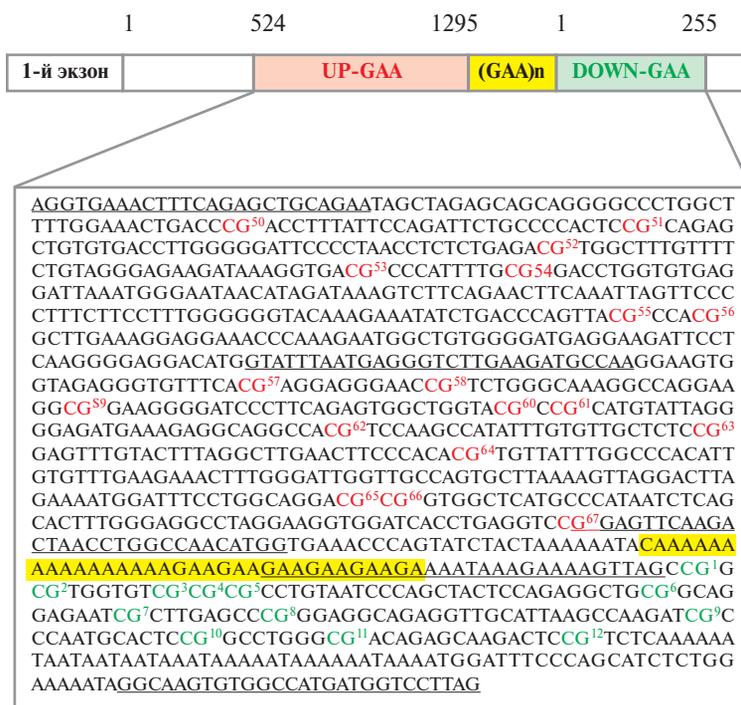


Рис. 1. Схема проанализированной области 1-го интрона гена FXN

Примечание. Красным цветом выделены CpG-сайты UP-GAA области (нумерация CpG-сайтов от начала интрона), зеленым — CpG-сайты DOWN-GAA области (нумерация с конца области (GAA)_n-повторов), желтым — область поли(А)-тракта и (GAA)_n-повторов. Подчеркнуты нуклеотидные последовательности праймеров.

носители) занимали промежуточное положение по статусу метилирования между БФ и контрольной группой (рис. 2). Следует отметить, что более существенные различия наблюдались в UP-GAA области. Так, усредненный уровень метилирования этого региона в образцах БФ превышал таковой для контрольных образцов в некоторых случаях более чем в 2 раза, а для гетерозиготных носителей — в 1,5 раза.

Сравнительный анализ степени метилирования отдельных CpG-сайтов UP-GAA области у пациентов с БФ по сравнению с группой контроля выявил значимое

($p < 0,05$) гиперметилирование для 15 CpG-сайтов из 18 (рис. 3). Наибольшие различия в уровне метилирования в UP-GAA области наблюдались для CpG-сайтов 50, 51, 52, 53, 54, 57 и 58. Степень метилирования этих CpG-сайтов в образцах БФ варьировала от 40–60 (сайты 50 и 52) до 80–100% (сайты 51, 53, 54, 57 и 58) по сравнению с образцами контрольной группы — от 0 (сайты 50, 51 и 52) до 5–20% (сайты 53, 54, 57 и 58). Наоборот, в DOWN-GAA области в контрольной группе практически все CpG-сайты были метилированы полностью, тогда как в группе БФ метилирование было статистиче-

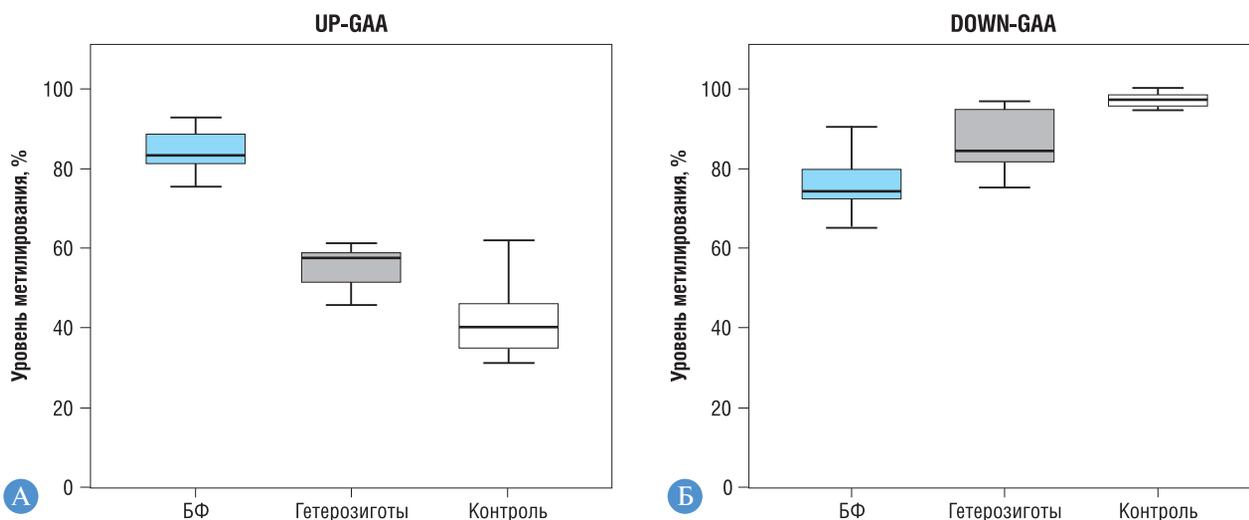


Рис. 2. Усредненная степень метилирования CpG-сайтов у пациентов с болезнью Фридрейха, гетерозиготных носителей GAA-экспансии и лиц контрольной группы

Примечание. Обнаружены статистически значимые различия усредненного уровня метилирования у пациентов с болезнью Фридрейха (БФ) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). А — UP-GAA область, Б — DOWN-GAA область.

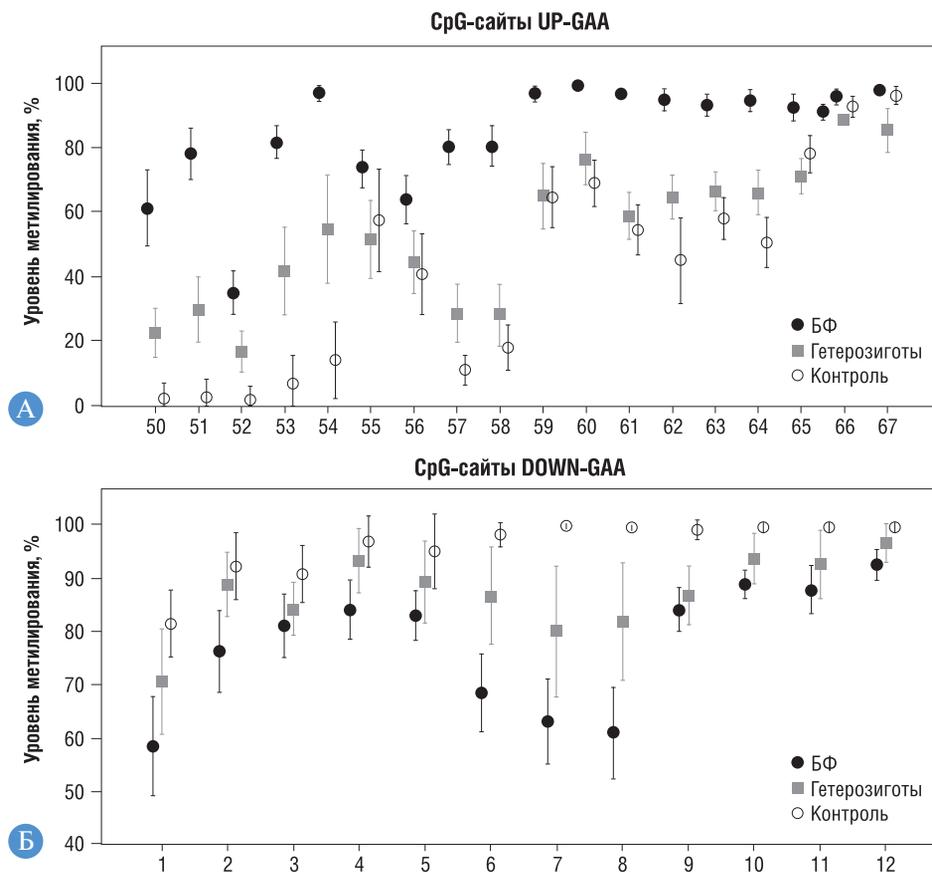


Рис. 3. Степень метилирования CpG-сайтов области, фланкирующей (GAA)_n-повторы гена *FXN*, в образцах ДНК пациентов с болезнью Фридрейха, гетерозиготных носителей экспансии и контрольной группы

Примечание. А — 18 CpG-сайтов UP-GAA-области (с 50-го по 67-й), Б — 12 CpG-сайтов DOWN-GAA-области. БФ — болезнь Фридрейха.

ски значительно снижено ($p < 0,05$). Наибольшие различия в уровне метилирования в DOWN-GAA области наблюдались для CpG-сайтов 6, 7 и 8, при этом все сайты в образцах контрольной группы, начиная с сайта CpG-4, были полностью метилированы (98–100%). В образцах БФ полного метилирования не наблюдалось ни для одного из исследованных сайтов.

Оценка корреляции метилирования исследуемых областей гена *FXN* с числом GAA-повторов более экспандированного аллеля в группе БФ выявила значимую прямую взаимосвязь этих показателей при анализе UP-GAA области ($r = 0,63$; $p = 0,03$) (рис. 4А) и отсутствие корреляции для DOWN-GAA области. Аналогичный анализ полученных результатов для группы гетерозиготных носителей

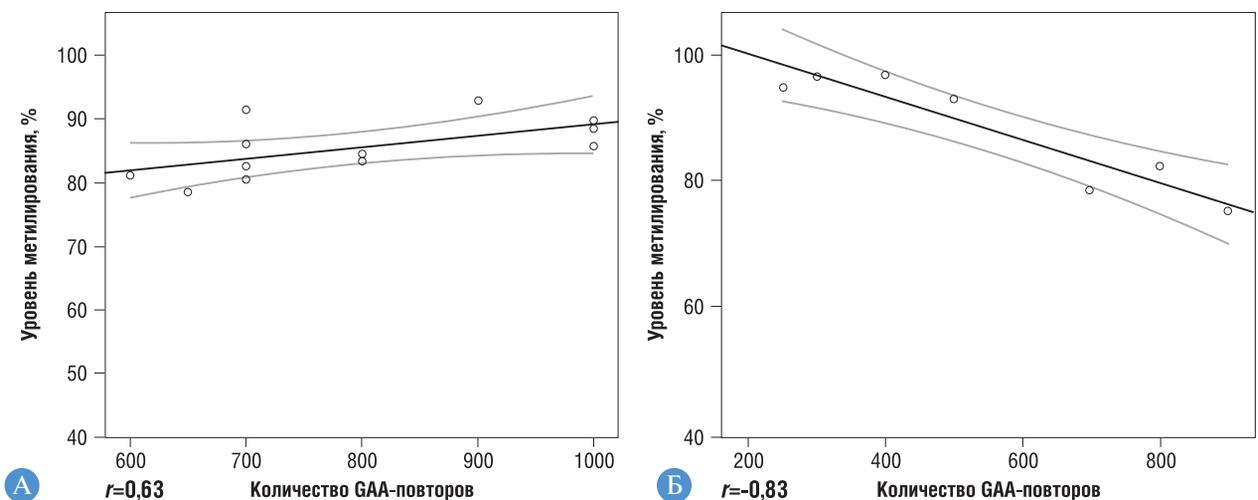


Рис. 4. Корреляции между усредненной степенью метилирования CpG-сайтов и числом GAA-повторов более длинного экспандированного аллеля

Примечание. А — в группе с болезнью Фридрейха в UP-GAA-области ($p = 0,03$), Б — в группе гетерозиготных носителей мутации в DOWN-GAA области ($p = 0,02$).

мутации выявил прямую корреляцию в UP-GAA области только для CpG-сайта 50: увеличение GAA-повторов в экспандированном аллеле у гетерозигот приводило к увеличению степени метилирования ($r=0,77$; $p=0,04$); в DOWN-GAA области наблюдалась значимая обратная зависимость паттерна метилирования от числа GAA-повторов в экспандированном аллеле ($r=-0,83$; $p=0,02$) (рис. 4Б).

При проведении клинико-эпигенетических сопоставлений была выявлена отрицательная корреляционная связь между степенью метилирования отдельных CpG-сайтов (50, 51 и 52) в UP-GAA области и возрастом дебюта заболевания ($p<0,05$). Таким образом, гиперметилирование данных участков связано с более ранним появлением симптомов болезни.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов получено не было.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В работе изучена степень метилирования 30 CpG-сайтов области (GAA)_n-повторов в 1-м интроне гена *FXN* на выборке российских пациентов с БФ, гетерозиготных носителей экспансии и лиц контрольной группы. Выявлено гиперметилирование UP-GAA области и гипометилирование DOWN-GAA области у пациентов с БФ по сравнению с контрольной группой, а также показана прямая корреляция уровня метилирования UP-GAA области с длиной GAA-экспансии. Для группы гетерозиготных носителей GAA-экспансии выявлена прямая корреляция уровня метилирования UP-GAA с числом GAA-повторов только для CpG-сайта 50; в DOWN-GAA области выявлена обратная корреляция среднего уровня метилирования с числом GAA-повторов. Также было показано, что гиперметилирование нескольких CpG-сайтов в UP-GAA области связано с более ранним возрастом начала заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

Отсутствие в ряде случаев прямой зависимости фенотипических проявлений БФ от числа GAA-повторов в гене *FXN* указывает на то, что эпигенетический профиль *FXN* может быть полезным дополнительным инструментом для определения прогноза, мониторинга течения заболевания и выбора тактики лечения. За последние 10 лет описаны единичные специфические факторы, контролирующие транскрипцию гена *FXN* [33–36]. Ряд работ посвящен влиянию модификации гистонов (метилирования, ацетилирования) на экспрессию фратаксина и влиянию соответствующих ингибиторов гистоновых деацетилаз на клиническую картину заболевания [37].

Метилирование ДНК является одним из наиболее важных и изученных эпигенетических механизмов, влияющих на экспрессию генов и участвующих в патогенезе многих наследственных заболеваний. При изучении эпигенетических процессов, влияющих на экспрессию генов, в первую очередь изучают статус метилирования CpG-островков в промоторных областях генов. Однако в литературе нет достоверных сведений, указывающих на

значимое метилирование именно промоторной области гена *FXN* при БФ.

Напротив, для других областей гена такие данные есть: так, в ряде работ было показано, что экспансия GAA-повторов приводит к изменениям в степени метилирования области, фланкирующей GAA-повторы в 1-м интроне гена *FXN*. В одном из первых исследований [30] на образцах ДНК из тканей мозга и сердца (по 4 образца) было показано гиперметилирование CpG-сайтов 5'-области GAA-повторов (UP-GAA). В работе другой группы исследователей [32] на аутопсийном материале от двух пациентов с БФ и двух контрольных образцах тканей мозга и сердца также было выявлено гиперметилирование UP-GAA области и гипометилирование DOWN-GAA области повторов. Однако степень метилирования индивидуальных CpG-сайтов в этих двух исследованиях была различной, что объясняется, по-видимому, малым размером исследованных выборок.

В нашей работе мы также выявили гиперметилирование UP-GAA области и гипометилирование DOWN-GAA области повторов в образцах ДНК пациентов с БФ по сравнению с контрольной группой. Результаты оценки изменений степени метилирования индивидуальных CpG-сайтов частично совпали с данными, полученными в исследовании I. Castaldo и соавт. [38]. Этими авторами на большой выборке, включавшей 67 образцов ДНК из периферической крови от пациентов с БФ, было продемонстрировано гиперметилирование пяти CpG-сайтов UP-GAA области. В нашем исследовании они соответствуют CpG-сайтам 57, 58, 59, 60 и 61 и практически полностью совпадают по изменениям метилирования в процентном соотношении; однако, по нашим данным, большая значимость и больший интерес представляют CpG-сайты 50, 51, 53 и 54.

Полиморфная область GAA-повторов гена *FXN* находится внутри генетического элемента *Alu*, из которого, как считается, она и возникла [2, 4, 27, 32]. Одним из основных механизмов подавления мобильности *Alu*-элементов в клетке является метилирование этих участков ДНК, которое препятствует их транскрипции. Анализ паттерна метилирования CpG-сайтов области GAA-повторов в контрольной группе нашего исследования (нормальные аллели) подтвердил этот феномен: три последних CpG-сайта UP-GAA области (65, 66 и 67) метилированы, также метилированы все 12 CpG-сайтов DOWN-GAA области. Напротив, в группах БФ и гетерозиготных носителей мутации CpG-сайты DOWN-GAA области метилированы неполностью, и наблюдается достоверная обратная корреляция с размером GAA-экспансии. Другими словами, увеличение расстояния между центральной областью *Alu*-элемента и его 3'-концом за счет увеличения числа копий GAA-повторов приводит к блокированию метилирования, и чем больше это расстояние — тем выше эффект.

Известно, что на фенотип заболевания влияет длина экспансии GAA-тракта, однако клиническую вариабельность лишь частично можно объяснить генетическими детерминантами [39]. Например, наблюдается определенная вариабельность возраста начала заболевания, которая до настоящего времени не нашла конкретного объяснения. В данной работе было показано модифицирующее влияние метилирования определенных CpG-сайтов на фенотип заболевания: гиперметилирование нескольких CpG-сайтов в UP-GAA области гена *FXN* коррелировали с более ранним возрастом начала заболевания. Таким образом, установленные

корреляции подтверждают значимость эпигенетической регуляции в реализации фенотипической гетерогенности.

Заключение

Полученные результаты дают основание для дальнейшего изучения паттерна метилирования отдельных CpG-сайтов гена *FXN* в качестве потенциального биомаркера БФ, а также раскрывают механизмы патогенеза заболевания, что может быть использовано для разработки таргетной терапии в будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Научно-исследовательская работа и публикация статьи осуществлены при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 17-75-20211).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271(5254):1423–1427. doi: 10.1126/science.271.5254.1423.
- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. 2000;37(1):1–8. doi: 10.1136/jmg.37.1.1.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В. Атаксия Фридрейха. В кн.: *Наследственные атаксии и параличи*. / Под ред. Иллариошкина С.Н., Руденской Г.Е., Ивановой-Смоленской И.А., и др. — М.: МЕДпресс-информ; 2006. — С. 49–113. [Illarioshkin SN, Ershova MV. *Ataksiya Fridreykha*. In: *Nasledstvennye ataksii i paraplegii*. Ed by Illarioshkin SN, Rudenskaya GE, Ivanova-Smolenskaya IA, et al. Moscow: MEDpress-inform; 2006. pp. 49–113. (In Russ).]
- Pandolfo M. The molecular basis of Friedreich ataxia. *Adv Exp Med Biol*. 2002;516:99–118. doi: 10.1007/978-1-4615-0117-6_5.
- Burk K. Friedreich ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias*. 2017;(4):4. doi: 10.1186/s40673-017-0062-x.
- Hanauer A, Chery M, Fujita R, et al. The Friedreich ataxia gene is assigned to chromosome 9q13-q21 by mapping of tightly linked markers and shows linkage disequilibrium with D9S15. *Am J Hum Genet*. 1990;46(1):133–137.
- Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet*. 1997;6(11):1771–1780. doi: 10.1093/hmg/6.11.1771.
- Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. The GAA triplet repeat expansion in Friedreich ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure. *Am J Hum Genet*. 1998;62(1):111–121. doi: 10.1086/301680.
- Rouault TA, Tong WH. Iron-sulphur cluster biogenesis and mitochondrial iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):345–351. doi: 10.1038/nrm1620.
- Li K, Besse EK, Ha D, et al. Iron-dependent regulation of frataxin expression: implications for treatment of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet*. 2008;17(15):2265–2273. doi: 10.1093/hmg/ddn127.
- Hughes JT, Brownell B, Hewer RL. The peripheral sensory pathway Friedreich's ataxia. An examination by light and electron microscopy of the posterior nerve roots, posterior root ganglia, and peripheral sensory nerves in cases of Friedreich's ataxia. *Brain*. 1968;91(4):803–818. doi: 10.1093/brain/91.4.803.
- Murayama S, Bouldin TW, Suzuki K. Pathological study of corticospinal-tract degeneration in Friedreich's ataxia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1992;18(1):81–86. doi: 10.1111/j.1365-2990.1992.tb00766.x.
- Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996;59(3):554–560.
- Santoro L, De Michele G, Perretti A, et al. Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(1):93–96. doi: 10.1136/jnnp.66.1.93.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Ключников С.А., и др. Спастическая атаксия как редкий клинический вариант болезни Фридрейха // *Неврологический журнал*. — 2000. — Т.5. — №1 — С. 40–43. [Illarioshkin SN, Ershova MV, Klyushnikov SA, et al. Spastic ataxia as a rare clinical variant of Friedreich's disease. *Journal of neurology*. 2000;5(1):40–43 (In Russ).]
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Багыева Г.Х., и др. Атипичные фенотипы болезни Фридрейха: ДНК-анализ и клинико-генетические сопоставления // *Медицинская генетика*. — 2004. — Т.3. — №1 — С. 36–42. [Illarioshkin SN, Ershova MV, Bagyeva GK, et al. Atypical phenotypes of Friedreich's disease: DNA analysis and clinical-genetic correlations. *Medical genetics*. 2004;3(1):36–42. (In Russ).]
- Ozanne SE, Constancia M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(7):539–546. doi: 10.1038/ncpendmet0531.
- Margueron R, Reinberg D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nat Rev Genet*. 2010;11(4):285–296. doi: 10.1038/nrg2752.
- Urduingio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1056–1072. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70262-5.
- Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187(4173):226–232. doi: 10.1126/science.1111098.
- Li E, Bestor TH, Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*. 1992;69(6):915–926. doi: 10.1016/0092-8674(92)90611-f.
- Dhasarathy A, Wade PA. The MBD protein family—reading an epigenetic mark? *Mutat Res*. 2008;647(1–2):39–43. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.007.
- Shen L, Kondo Y, Guo Y, et al. Genomewide profiling of DNA methylation reveals a class of normally methylated CpG island promoters. *PLoS Genet*. 2007;3(10):2023–2036. doi: 10.1371/journal.pgen.0030181.
- Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6(8):597–610. doi: 10.1038/nrg1655.
- Herman D, Janssen K, Burnett R, et al. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. *Nat Chem Biol*. 2006;2(10):551–558. doi: 10.1038/nchembio815.
- Libri V, Yandim C, Athanasopoulos S, et al. Epigenetic and neurological effects and safety of high-dose nicotinamide in patients with Friedreich's ataxia: an exploratory, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2014;384(9942):504–513. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60382-2.

27. Evans-Galea MV, Carrodus N, Rowley SM, et al. FXN methylation predicts expression and clinical outcome in Friedreich ataxia. *Ann Neurol.* 2012;71(4):487–497. doi: 10.1002/ana.22671.
28. De Jaco A, Camp S, Taylor P. Influence of the 5' intron in the control of acetylcholinesterase gene expression during myogenesis. *Chem Biol Interact.* 2005;157–158:372–373. doi: 10.1016/j.cbi.2005.10.058.
29. Lee JG, Dahi S, Mahimkar R, et al. Intronic regulation of matrix metalloproteinase-2 revealed by in vivo transcriptional analysis in ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(45):16345–16350. doi: 10.1073/pnas.0508085102.
30. Greene E, Mahishi L, Entezam L, et al. Repeat-induced epigenetic changes in intron 1 of the frataxin gene and its consequences in Friedreich ataxia. *Nucleic Acids Research.* 2007;35(10):3383–3390. doi: 10.1093/nar/gkm271.
31. Baralle M, Pastor T, Bussani E, et al. Influence of Friedreich ataxia GAA noncoding repeat expansions on pre-mRNA processing. *Am J Hum Genet.* 2008;83(1):77–88. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.06.018.
32. Al-Mahdawi S, Pinto RM, Ismail O, et al. The Friedreich ataxia GAA repeat expansion mutation induces comparable epigenetic changes in human and transgenic mouse brain and heart tissues. *Hum Mol Genet.* 2008;17(5):735–746. doi: 10.1093/hmg/ddm34.
33. Evans-Galea MV, Lockhart PJ, Galea CA, et al. Beyond loss of frataxin: the complex molecular pathology of Friedreich ataxia. *Discov Med.* 2014;17(91):25–35.
34. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1296–1303. doi: 10.1001/archneur.65.10.1296.
35. Yandim C, Natisvili T, Festenstein R. Gene regulation and epigenetics in Friedreich's ataxia. *J Neurochem.* 2013;126(Suppl 1):21–42. doi: 10.1111/jnc.12254.
36. Li K, Singh A, Crooks DR, et al. Expression of human frataxin is regulated by transcription factors SRF and TFAP2. *PLoS One.* 2010;5(8):e12286. doi: 10.1371/journal.pone.0012286.
37. Serrano M. Epigenetic cerebellar disease. *Hand Clin Neurol.* 2018;155:227–244. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00015-9.
38. Castaldo I, Pinelli M, Monticelli A, et al. DNA methylation in intron 1 of the frataxin gene is related to GAA repeat length and age of onset in Friedreich ataxia patients. *J Med Genet.* 2008;45(12):808–812. doi: 10.1136/jmg.2008.058594.
39. Illarioshkin SN, Bagieva GK, Klyushnikov SA, et al. Different phenotypes of Friedreich's ataxia within one "pseudo-dominant" genealogy: relationships between trinucleotide (GAA) repeat lengths and clinical features. *Eur J Neurol.* 2000;7:535–540. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.t01-1-00113.x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Федотова Екатерина Юрьевна**, к.м.н., [Ekaterina Yu. Fedotova, MD, PhD]

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: +7 (495) 490-21-03, e-mail: ekfedotova@gmail.com, SPIN-код: 3466-2212, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Абрамычева Наталья Юрьевна, к.б.н., [Nataliya Yu. Abramycheva, PhD]; e-mail: nataabr@rambler.ru,

SPIN-код: 6888-6008, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Нужный Евгений Петрович [Evgenii P. Nuzhnyi, MD], e-mail: enuzhny@mail.ru, SPIN-код: 5571-3386,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Николаева Наталья Сергеевна [Natalia S. Nikolaeva], e-mail: nikolaeva.n0211@yandex.ru, SPIN-код: 1604-1680,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-9912>

Клюшников Сергей Анатольевич, к.м.н., [Sergey A. Klyushnikov, MD], e-mail: sergeklyush@gmail.com,

SPIN-код: 1769-2262, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Ершова Маргарита Владимировна, к.м.н., [Margarita V. Ershova, MD, PhD], e-mail: mvedoc@mail.ru,

SPIN-код: 9922-0883, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-5140>

Танас Александр Сергеевич, к.б.н., [Alexander S. Tanas, PhD], e-mail: tanas80@gmail.com, SPIN-код: 2947-7067,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2177-6743>

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, [Sergey N. Illarioshkin, MD, PhD,

professor], e-mail: snillario@gmail.com, SPIN-код: 8646-9426, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

*А.В. Покровская^{1,2}, В.В. Юмагузин³, Д.Е. Киреев¹, М.В. Винник³, В.В. Покровский¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Влияние миграционных процессов на ситуацию по ВИЧ-инфекции (аналитический обзор)

На сегодняшний день нестабильная политическая и экономическая ситуация в мире ведет к активизации миграционных процессов и изменению их направления. Меняются также и правовые нормы в отношении статуса мигрантов, в том числе живущих с ВИЧ. В течение последних 10 лет во многих странах отменены законы, ограничивающие въезд и проживание ВИЧ-инфицированных иностранных граждан, однако в России продолжает сохраняться норма о запрете на долгосрочное пребывание и депортации иностранцев в случае выявления у них ВИЧ-инфекции. В данном обзоре обсуждаются основные аспекты влияния миграционных процессов на распространение ВИЧ в мире и в России, а также возможные позитивные и негативные последствия декриминализации мигрантов, живущих с ВИЧ, для эпидемической ситуации, социально-демографических и экономических процессов. Аргументами в пользу сохранения закона о депортации является потенциальная угроза распространения ВИЧ-инфекции иностранцами среди граждан страны, а также нерешенный вопрос об организации для иностранных мигрантов медицинской помощи и лечения ВИЧ-инфекции, которые для граждан России предоставляются за счет государственного бюджета. С другой стороны, данный закон затрагивает этические аспекты, нарушая свободу передвижения, право на неприкосновенность частной жизни и свободу от дискриминации. Несмотря на наличие или отсутствие ограничительных мер в отношении ВИЧ-положительных мигрантов, ВИЧ проник во все страны мира, его распространение приняло характер пандемии. Для прекращения развития эпидемии ВИЧ-инфекции основные усилия должны быть направлены на профилактику среди всего населения, что предотвратит возможность распространения ВИЧ независимо от миграционных процессов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, миграция, мигранты, декриминализация ВИЧ.

(Для цитирования: Покровская А.В., Юмагузин В.В., Киреев Д.Е., Винник М.В., Покровский В.В. Влияние миграционных процессов на ситуацию по ВИЧ-инфекции (аналитический обзор). *Вестник РАМН*. 2019;74(2):88–97. doi: 10.15690/vramn1106)

Введение

В октябре 2009 г. на совещании высшего уровня Организации Объединенных Наций (ООН) по СПИДУ Пан Ги Мун, генеральный секретарь ООН, заявил о недопустимости дискриминации людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ; ЛЖВ), и призвал страны отказаться от ограничений на въезд людей на том

лишь основании, что они инфицированы ВИЧ [1]. Почти восемь лет спустя, в феврале 2017 г., вице-премьер России Ольга Голодец поручила Министерству здравоохранения, Министерству внутренних дел и Роспотребнадзору рассмотреть возможность изменения условий въезда и проживания в Российской Федерации (РФ) иностранных граждан, инфицированных ВИЧ [2], однако окончательного решения до сих не принято.

*A.V. Pokrovskaya^{1,2}, V.V. Yumaguzin³, D.E. Kireev¹, M.V. Vinnik³, V.V. Pokrovskiy¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² RUDN University, Moscow, Russian Federation

³ National Research University-Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

The Impact of Migration on HIV Infection Situation (Analytical Review)

Today, the unstable political and economic situation in the world has led to an intensified migration and changes in their directions. The legal norms regarding the status of migrants, including people living with HIV, are also changing. Over the past 10 years laws restricting the entry and residence of HIV-infected foreign citizens have been repealed in many countries, but in Russia the deportation and prohibition of long-term stay of HIV positive international migrants are still in effect. This review presents the main aspects of the impact of migration on the spread of HIV in the world and Russia, as well as the possible positive and negative effects of decriminalization of migrants living with HIV in terms of epidemic situation, socio-demographic and economic processes. The argument for retaining the deportation is due to the potential risk of the spread of the disease by foreigners and the unresolved organization of medical care and treatment of HIV infection for foreign migrants, which are provided for Russian citizens from the state budget. On the other hand, the deportation law touches upon ethical aspects, violating freedom of movement, the right to privacy and freedom from discrimination. Despite the presence or absence of restrictive measures against HIV-positive migrants, HIV has spread throughout all countries and led to a global epidemic. Prevention of HIV infection among general population of the country, regardless of their migration status, is a priority on the way to stop the spread of infection.

Key words: HIV infection, migration, migrants, decriminalization of HIV.

(For citation: Pokrovskaya AV, Yumaguzin VV, Kireev DE, Vinnik MV, Pokrovskiy VV. The Impact of Migration on HIV Infection Situation (Analytical Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):88–97. doi: 10.15690/vramn1106)

Многие страны, в том числе и Россия, ввели запрет на въезд, пребывание и проживание иностранных граждан, инфицированных ВИЧ, в 1980–90-х годах, когда столкнулись с новым и на тот момент смертельно опасным заболеванием. Сейчас, когда известно гораздо больше о путях передачи и терапии этой инфекции, которая при правильном лечении приравнивается к хроническому заболеванию, большинство государств отменили законы, ограничивающие пребывание ВИЧ-инфицированных иностранных граждан. Отмена законов о депортации ВИЧ-позитивных иностранцев произошла в 2010 г. в США, Болгарии, Южной Корее и Китае. В 2011 г. к этим странам присоединилась Армения, в 2015 — Украина.

Согласно Глобальной базе данных по ВИЧ-обусловленным ограничениям на перемещения, депортация ВИЧ-позитивных иностранцев сохраняется в 19 странах. В 60 странах тестирование на ВИЧ остается обязательным при получении долгосрочной визы, разрешения на работу, вида на жительство и при других обстоятельствах, подразумевающих длительное проживание в стране [3]. Но выявление ВИЧ в этих странах не ведет к ограничениям на въезд и пребывание.

В России, в соответствии с положениями федеральных законов № 38 от 30 марта 1995 г. «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека» и № 115 от 25 июля 2002 г. «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации», при оформлении визы на срок пребывания в России свыше трех месяцев, получении патента на работу¹, оформлении разрешения на временное проживание, вида на жительство или гражданства иностранный гражданин представляет сертификат об отсутствии у него ВИЧ-инфекции². При нахождении иностранного гражданина на территории РФ до 90 дней без оформления патента на работу или поступления на учебу (например, с целью туризма), предоставления каких-либо медицинских документов не требуется³ [4, 5]. В случае выявления ВИЧ-инфекции у лица, не имеющего гражданства России, он должен быть депортирован, и ему запрещается въезжать в РФ. Решение о нежелательности пребывания иностранного гражданина на территории России по медицинским показаниям, согласно постановлению Правительства РФ № 199 от 7 апреля 2003 г., уполномочен принимать Роспотребнадзор [6]. Контроль за выездом данных граждан ранее осуществляли сотрудники Федеральной миграционной службы России, а после ее реорганизации в 2016 г. эти функции переданы Главному управлению по вопросам миграции Министерства внутренних дел России.

Одним из аргументов в пользу сохранения в России нормы о депортации иностранных граждан с вирусом иммунодефицита человека является потенциальная угроза распространения ВИЧ-инфекции иностранцами среди граждан страны пребывания. На сегодняшний день в России нет возможности провести прямые исследования, подтверждающие или опровергающие гипотезу о значимом влиянии мигрантов на эпидемиологическую

ситуацию по ВИЧ-инфекции, в связи с чем необходимо проведение сбора доказательной базы, т.е. научно обоснованных аргументов для возможной адвокации отмены нормы о депортации ВИЧ-положительных иностранцев либо в пользу ее сохранения.

Целью данного обзора являлся сбор и анализ литературных и статистических данных о роли иностранных граждан в эпидемическом процессе относительно ВИЧ-инфекции в стране пребывания.

Поиск информационных источников проводился через поисковые системы Google, PubMed и Franklin Университета Пенсильвании по запросам «ВИЧ-инфекция», «миграция», «распространение ВИЧ», «HIV», «migration», «HIV transmission», «geographical spread of HIV», «decriminalization HIV» и их комбинациям. Проанализированы 85 источников информации, находящихся в открытом доступе сети Интернет. Как релевантные изучаемой теме были оценены и вошли в данный обзор 53 литературных источника (20 на русском и 33 на иностранных языках).

Влияние миграционных процессов на распространение ВИЧ в мире

Распространение ВИЧ по новым территориям происходило преимущественно при перемещении зараженных ВИЧ индивидуумов и в незначительной степени при международной торговле контаминированными ВИЧ продуктами переработки крови. На первых этапах развития пандемии ВИЧ был принесен в США через Гаити мигрантами из Центральной Африки в начале 70-х годов XX века и передавался далее среди местного населения. Затем вместе с миграционными потоками вирус переместился в Европу, Южную Америку, Австралию. Первый случай ВИЧ-инфекции на территории СССР был зарегистрирован в 1985 г. у гражданина ЮАР, ранее длительно проживавшего в разных странах Центральной Африки и приехавшего на обучение в Москву. Проникновение вируса в постоянное население СССР происходило в конце 80-х годов в основном от граждан СССР, заразившихся сексуальным путем во время командировок в Африку, в меньшей степени от иностранцев, приезжающих в Советский Союз [7, 8]. Однако наиболее значительным фактором развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России стали не внешние миграционные процессы, а внутривенное использование наркотических веществ, принявшее массовый характер уже после распада Советского Союза [9].

В странах Западной Европы, где в конце XX века были отменены или отсутствовали административные барьеры для въезда и длительного проживания иностранных граждан, нельзя исключать влияние миграции на изменения эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции по сравнению с первыми десятилетиями эпидемии. В 2002 г. число впервые выявленных в Европейском регионе случаев ВИЧ-инфекции увеличилось почти в 2 раза по сравнению с 1997 г. при незначительном изменении числа проведенных обследований. Это произошло за счет увеличения

¹ Для граждан государств Евразийского экономического союза (Армения, Белоруссия, Казахстан и Киргизия) получение патента, а следовательно, и обследования на ВИЧ не требуется.

² Кроме обследования на ВИЧ, необходимо предоставить документ об отсутствии других инфекционных заболеваний, которые представляют опасность для окружающих (туберкулез, лепра, сифилис), и заболевания наркоманией.

³ Требования российских посольств несколько отличаются: например, на сайте Посольства России в США указано, что справка о прохождении ВИЧ-теста нужна только для учебной и рабочей визы независимо от срока пребывания; для деловой и туристической визы справка о результатах ВИЧ не требуется (даже для трехлетних мультивиз для граждан США, по которым разрешенный срок пребывания в России составляет не более 6 мес. URL: <https://washington.mid.ru/en/consular-services/citizens-usa/visa-to-russia/>).

выявления случаев заболевания в основном у приезжих из стран Африки, расположенных южнее Сахары, что совпало с генерализацией эпидемии ВИЧ-инфекции на африканском континенте в 90-е годы и с направлением миграционных потоков из бывших «заморских колоний» в Европу. Кроме того, мигранты из Африки внесли основной вклад в распространение вируса гетеросексуальным путем. В западноевропейской популяции людей, живущих с ВИЧ, до этого значимо преобладали мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ), и в некоторых странах потребители инъекционных наркотиков. Последствия «африканской эпидемии» были особенно велики для Великобритании, где отмечался устойчивый рост граждан, заразившихся гетеросексуальным путем от партнеров, ранее проживавших за пределами Европы. В меньшей степени это коснулось Германии, Дании и Швеции. Еще одним источником внесения вируса в гетеросексуальную популяцию Западной Европы стали женщины, предоставляющие коммерческие сексуальные услуги, приехавшие из Восточной Европы, в том числе из России [10].

Постоянные или временные мигранты, в основном из стран с генерализованной эпидемией ВИЧ-инфекции, продолжают составлять большую долю ЛЖВ на территории Европейского союза (ЕС). В Европейском (без России) регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. 37% новых случаев заболевания ВИЧ-инфекцией приходилось на мигрантов, т.е. людей, рожденных за пределами страны, в том числе в 25% случаях — рожденных за пределами Европы. Из них доля выходцев из стран с высокой распространенностью ВИЧ составляла 15% [11]. Большинство диагнозов ВИЧ-инфекции впервые устанавливалось в Европе, но приобретение вируса могло произойти как в родной стране, так и в стране нового проживания. В 2015 г. была опубликована работа, где на основании результатов обзора научных исследований и анализа системы эпиднадзора за ВИЧ в 30 странах Европы изучалась вероятность заражения ВИЧ после переезда на проживание в Европу с целью обсуждения программ и политики профилактики ВИЧ-инфекции в регионе. В результате было установлено, что показатели заражения ВИЧ после миграции сильно варьировали — примерно от 2% среди африканцев из стран южнее Сахары в Швейцарии до 62% среди чернокожих МСМ из Карибского региона в Великобритании [12].

Данные о том, что более половины мигрантов в Европе заражаются ВИЧ уже после прибытия в страну своего нового проживания, приведены и в более позднем исследовании, показавшем, что среди ВИЧ-позитивных мигрантов, выявленных в 2015 г. в 9 странах Европы, 63% заразились не в стране своего рождения. Заражение после миграции было выше у приехавших из других стран Европы (71%), Латинской Америки и Карибского бассейна (71%) по сравнению с мигрантами из стран Африки к югу от Сахары (45%). Эта доля также была выше среди МСМ, чем среди гетеросексуальных мужчин и женщин (72% МСМ, 58% гетеросексуальных мужчин, 51% гетеросексуальных женщин). В заключение статьи авторы предлагают в том числе рассмотреть введение более активного обследования на ВИЧ иностранных граждан, находящихся на территории страны [13].

В работе, основанной на математической модели, было показано, что гетеросексуальные иммигранты из Африки имеют больший риск заразиться ВИЧ-инфекцией, живя в Нидерландах, чем в своих родных странах, и заражение будет происходить от их соотечественников из Африки.

При этом риск передачи ВИЧ от африканки коренному жителю Нидерландов крайне низок, так как гетеросексуальные голландские мужчины предпочитают вступать в сексуальные отношения преимущественно с этническими голландками [14]. Еще одно исследование также подтверждает, что распространенность сексуальных отношений и риск передачи ВИЧ между мигрантами и немигрантами в Европе невысок. Так, например, во Франции мигранты из стран южнее Сахары в большинстве случаев имеют половые контакты с выходцами из Африки, а не с этническими французами [15].

На основании различных эпидемиологических исследований, проведенных за многолетний период, ВОЗ в конце 2018 г. опубликовала подробный Доклад о состоянии здоровья беженцев и мигрантов в Европейском регионе. По заключению экспертов, уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди мигрантов и беженцев на момент их приезда в Европу соответствует показателям в популяции стран, из которых они прибывают, а уровень передачи ВИЧ местным жителям ЕС очень низок. Но значительная доля мигрантов приобретает инфекцию уже в Европе, и у них с большой вероятностью заболевание будет диагностировано на поздних стадиях [16].

В последние годы для изучения путей распространения ВИЧ широко используют молекулярно-генетические методы. Согласно современной классификации, ВИЧ 1-го типа, являющийся основной причиной эпидемии, делят на несколько групп (M, N, O и P), в свою очередь группа M насчитывает более десятка подтипов (A, B, C, D, E, F, G, H, J, K и др.) и более 90 рекомбинантных форм. Такое разнообразие вируса и тот факт, что его варианты циркулируют в различных регионах, позволяют с помощью молекулярно-генетических исследований изучать филогеографию, т.е. исследовать особенности пространственного распределения вируса. Например, начало эпидемии ВИЧ-инфекции в Европе было связано с распространением вируса подтипа B, который попал туда из США. Случаи инфекции, вызванные не-B-подтипами, часто являются «завозными» из других стран, где такие вирусные варианты распространены более широко (страны Африки южнее Сахары, Южной Америки и некоторые страны Азии). Работы, посвященные секвенированию ВИЧ в Европе, свидетельствуют о «сексуальном смешении» и передаче вируса от мигрантов к местным жителям. Доля вирусов не-B-подтипов неодинакова в Западной Европе, в некоторых странах достигает 30% среди коренного европейского населения [12, 17–19]. В Швейцарии проведено подробное исследование роли миграции и передачи ВИЧ внутри страны для подтипов вируса, не относящихся к субтипу B. Так, на фоне общего увеличения числа случаев инфицирования не-B-субтипами ВИЧ в период между 1996 и 2010 г. только около 25% из них были связаны с «домашней» передачей вируса между белыми гражданами Швейцарии, преимущественно между мужчинами. Остальные же эпидемиологические цепочки включали в себя представителей различных этнических групп и государств и были представлены гетеро- и гомосексуальными путями передачи вируса [20].

В РФ присутствуют свои особенности распространения вируса с точки зрения молекулярной эпидемиологии. В 80-е годы ВИЧ американского субтипа В попал в среду МСМ, среди которых продолжает циркулировать и в настоящее время. Другие субтипы вируса (A, C, D, G, H) ранее обнаруживались преимущественно у лиц, заразившихся от африканцев [21]. С середины 90-х годов, когда в России происходило широкое распространение

нелегальных психоактивных веществ, в среду инъекционных потребителей наркотиков попал субтип А, который начал массово распространяться сначала среди самих потребителей, а затем передаваться их половым партнерам. Выявляясь в 2000–2001 гг. более чем в 90% новых случаев инфекции, данный субтип надолго стал доминантным. В последнее время растет доля не-А-субтипов, появляются новые вирусные варианты [22]. Увеличение генетического вирусного разнообразия, а также выявление новых и ранее нехарактерных для популяции ВИЧ-позитивных лиц в России субтипов вируса среди новых случаев инфекции подтверждают малую эффективность существующих на сегодняшний день мер ограничения миграции.

Несколько иная ситуация наблюдается в США. В крупномасштабной работе, проведенной в 2016 г., исследователи на основании молекулярно-генетического анализа ВИЧ построили эпидемиологические сети передачи вируса с использованием сиквенсов, имеющихся в базе Национальной системы эпиднадзора США за ВИЧ, выявленных на территории страны с 2002 по 2011 г. ($n=41\ 539$), и всех общедоступных последовательностей ВИЧ-1, не относящихся к Соединенным Штатам ($n=86\ 215$). Ученые интересовали изучение международной миграции ВИЧ и потенциальные возможности вмешательства для уменьшения распространения вируса. Выяснилось, что приблизительно 95% обследованных ВИЧ-позитивных лиц, выявленных в США, имеют исторический субтип В. Для 32% изученных генетических последовательностей вируса были установлены предполагаемые связи либо внутри страны, либо за ее пределами. Из них только 3,5% имели связь с вирусами из международной базы данных, т.е. предположительно передача вируса произошла от партнера, не проживающего постоянно в США. Большая часть из тех лиц, кто был выявлен в США, но для вируса которых была установлена международная связь, родились за пределами страны и имели потенциальное заражение от партнеров из страны своего рождения или из стран с идентичным языком. Последующий анализ взаимосвязей показал, что в ряде случаев происходило дальнейшее распространение вируса на территории США. Однако, учитывая небольшой процент таких случаев, можно предположить, что на эпидемию ВИЧ-инфекции среди граждан США до последнего времени в большей степени влияло распространение вируса внутри постоянного населения страны, нежели внесение вируса из других регионов с миграционными процессами [23].

В итоге, несмотря на наличие или отсутствие ограничительных мер в отношении ВИЧ-положительных мигрантов, ВИЧ-инфекция распространялась во всех странах и привела к глобальной эпидемии. Еще в 1988 г. ВОЗ заявила, что «так как ВИЧ-инфекция уже присутствует в каждой области и почти в каждом крупном городе мира, то даже полное исключение всех путешественников (иностранцев и граждан, пересекающих границу) не может предотвратить появления и распространения ВИЧ-инфекции» [1].

Ситуация по ВИЧ-инфекции в России

По состоянию на 30 июня 2018 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации за весь период наблюдения составило 1 272 403. В конце первого полугодия 2018 г. в стране проживали 978 443 россиянина с диагнозом ВИЧ-инфекции [24].

В 2016 г. в мире показатель новых случаев заражения ВИЧ, по оценкам Объединенной программы ООН по

ВИЧ/СПИД (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS), снизился на 16% относительно 2010 г. Наиболее значимое снижение в период между 2010 и 2016 гг. было достигнуто в Восточной и Южной Африке (на 29%), Азиатско-Тихоокеанском регионе (снижение на 13%), Западной и Центральной Европе (на 9%), Северной Америке (на 9%). В это же время общий прирост новых случаев ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) в период с 2010 по 2015 г. составил 57%. Наиболее затронуты эпидемией ВИЧ в этом регионе — Россия и Украина [25]. В 2011–2015 гг. в РФ ежегодный прирост числа новых случаев ВИЧ-инфекции составлял в среднем 10%, в 2016 — 4,1%, в 2017 — 2,2% [24].

В России ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции: подтверждением этому является то, что более половины впервые выявленных в первом полугодии 2018 г. лиц с ВИЧ-инфекцией заразились при гетеросексуальных контактах (54,4%), а доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 42,8%. Среди населения в возрасте 15–49 лет 1,2% зарегистрированы как инфицированные ВИЧ. Наиболее распространен ВИЧ среди молодого трудоспособного населения. Среди мужчин в возрасте 35–39 лет 3,3% живут с установленным диагнозом, среди женщин данной возрастной группы — 2,5% [24].

Несмотря на увеличение охвата пациентов лечением, в стране стремительно растет смертность среди ВИЧ-инфицированных граждан, в том числе умерших вследствие ВИЧ-инфекции. Если в Европейском регионе ВОЗ смертность от ВИЧ/СПИД на протяжении многих лет с 1988 г. не превышает 2,5 человек и сейчас составляет 2 человека на 100 тыс. населения, то в России в 2017 г. она достигла 13 на 100 тыс. населения и, вероятно, будет расти. В 2017 г., по данным Росстата, на долю ВИЧ-инфекции пришлось более половины всех смертей от инфекционных болезней [26]. Ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается туберкулез. И умирают инфицированные ВИЧ в молодом возрасте (в среднем 38 лет); ВИЧ-инфекция входит в 10 лидирующих причин преждевременной смертности [27].

Таким образом, за последние 10 лет эпидемия ВИЧ-инфекции в России продолжала развиваться, при этом во многих странах она стабилизировалась или пошла на спад, но не за счет ограничительных миграционных мер, а благодаря адекватным и эффективным профилактическим мероприятиям, несмотря на сохраняющийся миграционный поток, например в страны Европы.

Ввиду общего историко-культурного прошлого Россия сохраняет тесные миграционные связи с бывшими республиками СССР, причем именно она в этих перемещениях является главной принимающей страной [28]. В 2000-е годы основной поток постоянной миграции направлялся в Россию из Казахстана, Украины и Узбекистана [29]. Страны СНГ играют основную роль и в трудовой миграции: в 2015 г. на их долю приходилось около 90% трудовых мигрантов [30].

В целом в странах СНГ, как и в РФ, в период 2001–2011 гг. заболеваемость ВИЧ росла. В Казахстане, Киргизии, Таджикистане и Туркменистане за этот период она достигла 25% прироста [31]. В качестве трудовых мигрантов приезжают в РФ из этих стран в основном молодые мужчины, которые с точки зрения эпидемиологии представляют наиболее рискованную группу в отношении ВИЧ-инфекции как в плане заражения, так и последующего распространения вируса.

За период 2007–2017 гг. прошли медицинское освидетельствование более 16,7 млн иностранцев, прибывших на территорию РФ. Суммарно выявлено более 89 тыс. больных инфекционными заболеваниями, в том числе ВИЧ — 19 611 (21,8%). За указанный период Роспотребнадзором было принято более 17,5 тыс. решений о нежелательном пребывании (проживании) иностранного гражданина на территории РФ, из них в 38% случаев по причине выявления ВИЧ-инфекции. На долю граждан Республики Узбекистан пришлось 41,7% решений, на граждан Таджикистана — 18,2%, Молдовы — 5,6%, Азербайджана — 4,6%, Армении — 3,6% [32].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, с 2014 г. наблюдалось увеличение объема тестирования на ВИЧ среди российских граждан (в 2014 г. — 28,0 млн тестов, в 2015 — 28,3 млн, в 2016 — 30,8 млн, в 2017 — 33,9 млн), а среди иностранных — уменьшение (в 2015 — 2,4 млн, в 2016 — 2,1 млн, в 2017 — 2,0 млн). Средняя частота выявления ВИЧ-инфекции у россиян была выше, чем среди обследованных иностранцев: в 2015 г. у граждан России она составила 346,7 на 100 тыс. проведенных тестов, среди иностранных граждан — 196,3 на 100 тыс.; в 2016 — 332,3 и 123,8 соответственно [33]. В период с 2011 по 2017 г. показатель выявляемости ВИЧ-инфекции среди мигрантов снизился в 1,4 раза (с 113,2 до 80,4) [32].

С одной стороны, приведенные данные могут свидетельствовать о большей распространенности ВИЧ-инфекции среди россиян по сравнению с приезжающими в Россию иностранцами, которые прибывают из стран Центральной Азии с более низкой ВИЧ-пораженностью населения. С другой стороны, нельзя исключать, что иностранные граждане, знающие о своем ВИЧ-позитивном статусе или подозревающие возможность инфицирования, заведомо уклоняются от обследования на ВИЧ с целью избежать депортации в случае получения положительного результата анализа.

Антиретровирусная терапия

Появление антиретровирусной терапии (АРТ) значительно изменило взгляд на ВИЧ-инфекцию, переведя ее в хроническое и контролируемое заболевание. В Европейских странах ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного человека, начавшего своевременный и постоянный прием АРТ, сравнима с продолжительностью жизни в целом для популяции этих стран [34]. Кроме терапевтического эффекта и продления жизни пациента, АРТ может предотвращать передачу ВИЧ, и на сегодняшний день является одной из эффективных мер профилактики [35]. Человек, принимающий АРТ и имеющий неопределяемый уровень вируса в крови, становится практически незаразным. Широко и успешно применяется АРТ для профилактики передачи ВИЧ от матери плоду во время беременности и родов [9]. К 2016 г. Куба, Армения, Беларусь и Таиланд добились получения сертификата об элиминации передачи ВИЧ вертикальным путем [36]. Исследованиями доказано значительное снижение риска передачи ВИЧ при половых контактах на фоне АРТ [37], есть данные и о профилактической эффективности терапии при парентеральном пути передачи ВИЧ [38]. Раннее начало и постоянный прием антиретровирусных препаратов в сочетании с другими способами контроля передачи ВИЧ (использование презервативов,

использование одноразовых инструментов при парентеральном введении наркотиков и др.) теоретически могут полностью прекратить распространение вируса. Однако для достижения профилактического эффекта АРТ на популяционном уровне необходимо, чтобы подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных получали лечение, обеспечивающее подавление вируса. На основании этих данных UNAIDS даже разработала концепцию 90-90-90, согласно которой при максимальном выявлении ВИЧ-инфицированных лиц и назначении всем эффективной АРТ возможно достичь не только снижения числа новых заражений ВИЧ-инфекцией, но и полностью элиминировать эпидемию [39]. Одним из препятствий для реализации данной стратегии можно назвать недоступность профилактических услуг и антиретровирусной терапии для ВИЧ-инфицированных мигрантов. Препятствием может быть и их уклонение от обследования.

Мигранты как ключевая группа риска в отношении ВИЧ-инфекции

Миграция и путешествия остаются традиционными факторами распространения инфекционных болезней в современном мире. В большинстве стран мигранты наряду с пользователями инъекционных наркотиков, МСМ, секс-работниками и заключенными являются ключевой группой риска в отношении ВИЧ-инфекции [27, 40].

Социальная изоляция и стигматизация, отсутствие постоянных отношений, языковой барьер, нестабильный материальный уровень, ограниченный доступ к медицинским услугам для мигрантов могут приводить в том числе к изменению их традиционного сексуального поведения, увеличению количества половых партнеров, обращению к коммерческим сексуальным услугам, употреблению наркотиков и другим потенциальным рискам передачи ВИЧ [41]. В ходе одного из исследований в Санкт-Петербурге 30% мигрантов сообщили о нескольких женских партнерах за последние три месяца. Частота использования презервативов была низкой: от 35% с постоянным до 52% со случайным партнером. Мигранты из Средней Азии обладали очень низким знанием о ВИЧ-инфекции и СПИДе, высоким уровнем депрессии и низким уровнем социальной поддержки, отличались умеренным сексуальным риском. Мигранты из Восточной Европы были более грамотны в отношении ВИЧ/СПИД, при этом у них был отмечен более высокий уровень потребления алкоголя и наркотиков, а также оказался выше уровень сексуального риска: они имели больше партнеров и половых актов, реже использовали презервативы; кроме того, они вдвое чаще, чем мигранты из Средней Азии, имели случайные сексуальные контакты [42].

Люди, переселившиеся из других стран, могут как сами являться потенциальным источником инфекции для местного населения, так и получить ВИЧ уже после иммиграции, и затем перенести вирус в страну своего рождения и прежнего проживания. Кроме того, сам факт наличия ВИЧ-инфекции может стать причиной для смены страны проживания [43–45]. На основании этого страны, принимающие значительное число мигрантов, внедряют различные профилактические мероприятия.

В большинстве англоязычных работ, касающихся миграции и ВИЧ, под термином «мигрант» понимают человека, родившегося за пределами страны настоящего проживания, вне зависимости от длительности пребывания, наличия легального статуса и причин переезда. Социаль-

ное, правовое и экономическое положение иностранного студента, легального трудового мигранта и вынужденного переселенца неодинаково, что может обуславливать различный вклад отдельных подгрупп мигрантов в эпидемию ВИЧ-инфекции.

Обзор, S. Weine и соавт., посвященный вопросу трудовой миграции и ВИЧ-инфекции, показал, что риск ВИЧ-инфекции ассоциирован со множеством детерминант на политическом (длительное и частое отсутствие на родине, тяжелая работа и неудовлетворительные жилищные условия, финансовый статус), социокультурном (культурные нормы страны проживания, отдаленность от семьи, низкая социальная поддержка), медицинском (алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания, отсутствие доступа к тестированию на ВИЧ, отсутствие программ снижения вреда) и сексуальном (ограниченное использование презервативов, множество партнеров, обращение к коммерческому сексу, низкий уровень знаний о рисках передачи ВИЧ) уровнях. Факторный анализ продемонстрировал, что медицинские факторы и сексуальное поведение имели большее значение, чем политический и социокультурный контекст [41]. Авторы указанного обзора подчеркивают необходимость развития многоуровневых стратегий вмешательства с учетом глобализации трудовой миграции.

Негативные последствия сохранения в России закона о депортации

Отсутствие требования предъявления сертификата о результатах обследования на ВИЧ при въезде иностранцев на территорию России для краткосрочного (менее 3 месяцев) нахождения предполагает, что в принципе ВИЧ-позитивные иностранцы могут приезжать в Россию, что, конечно, не исключает возможности распространения ими ВИЧ. Действующая система лишь частично препятствует проникновению вируса в Россию. Обследование на ВИЧ является обязательным при получении визы на срок пребывания более 90 дней, студенческой и рабочей визы, а также вида на жительство в РФ. В 2015 г. была принята поправка к ФЗ № 38, в которой было обозначено, что «не принимается решение о нежелательности пребывания (проживания) в отношении иностранных граждан и лиц без гражданства, страдающих заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), в случае если указанные иностранные граждане и лица без гражданства имеют членов семьи (супруга (супругу), детей (в том числе усыновленных), родителей (в том числе приемных) — граждан Российской Федерации либо иностранных граждан или лиц без гражданства, постоянно проживающих на территории Российской Федерации» [4]. Для граждан стран, входящих в Евразийский экономический союз (Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия), не требуется приобретение патента для работы в России, им также не нужно иметь справку об отсутствии ВИЧ. Это означает, что запрет на пребывание на территории России для мигрантов с ВИЧ фактически работает для одной части мигрантов, а для другой — нет. Таким образом, закон, «наполовину» ограничивающий возможность пребывания иностранных граждан, инфицированных ВИЧ, с противозидемической точки зрения вряд ли может быть эффективен. Этот закон, скорее, ограничивает трудовую и образовательную миграцию, чем защищает здоровье населения страны.

Существование данного закона может приводить к тому, что мигранты с подозрением на ВИЧ или уже

установленным диагнозом уходят в нелегальное пространство, въезжают на короткий срок, приобретают поддельные документы, избегая контактов с миграционными и медицинскими службами, тем самым создавая угрозу собственному и общественному здоровью.

По данным исследования «Портрет Пациента», проведенного в 6 странах СНГ (Азербайджан, Армения, Беларусь, Кыргызстан, Таджикистан, Узбекистан), в результате опроса 5415 лиц, получающих медицинские услуги в этих странах в связи с ВИЧ-инфекцией, 10% из них ответили, что работают за пределами страны гражданства, находясь в трудовой миграции. Среди ВИЧ-позитивных граждан Азербайджана, Беларуси и Кыргызстана о трудовой деятельности в другой стране заявили не более 2% опрошенных, высокие показатели были в Армении, Таджикистане и Узбекистане (12, 11 и 14% соответственно) [46]. Учитывая, что большинство трудовых мигрантов из этих стран работают в России, мы можем предполагать, что они находятся на территории страны нелегально, что, соответственно, ставит под сомнение действенность законодательных и противоэпидемических мер. Учитывая, что в процессе от выявления ВИЧ-инфекции до проведения депортации участвуют службы как минимум трех ведомств (Министерство здравоохранения, Роспотребнадзор, Министерство внутренних дел), это усложняет взаимодействие, и реального отъезда ВИЧ-позитивного мигранта из России не происходит. Из-за страха раскрыть свой статус нелегальные мигранты, живущие с ВИЧ, редко обращаются в медицинские учреждения, не могут получить и привезти антиретровирусную терапию из дома, что в итоге приводит к риску дальнейшего распространения ВИЧ, ухудшению здоровья по различным причинам и даже к смерти.

Мигранты могут продолжать распространять заболевание по возвращении на родину, где наиболее уязвимыми становятся их жены [41]. По данным UNAIDS, с 2009 по 2015 г. 70% всех людей с ВИЧ, проживающих в Армении, заразились вследствие миграционных процессов: 57% инфицировались за пределами страны гражданства, преимущественно в России, еще 13% — на территории Армении от своих гетеросексуальных партнеров, вернувшихся в страну [47].

Невозможность получения легального патента из-за наличия ВИЧ-инфекции ведет к криминализации как среди самих мигрантов (незаконная трудовая деятельность, коммерческие сексуальные услуги, воровство), так и среди граждан принимающей страны (например, нелегальная продажа патентов и сертификатов об отсутствии ВИЧ-инфекции).

Возможные позитивные последствия отмены закона о депортации ВИЧ-инфицированных иностранных граждан

В России наблюдается «масштабная убыль трудового потенциала, достигшая 5 млн человек за 2011–2015 гг.» [30]. В ближайшие годы эта негативная тенденция продолжится, примерно по полмиллиона человек в год, в связи с особенностями демографической структуры (демографическими волнами) и демографическим старением населения. Кроме того, в России, даже по самому позитивному, высокому, демографическому прогнозу, коэффициент суммарной рождаемости не превысит уровня 2,1 ребенка на женщину, что свидетельствует о сохраняющемся тренде снижения численности населения в долгосрочной перспективе. При этом растет демографическая нагрузка: на 1000 лиц трудоспособного

возраста приходится все больше иждивенцев, преимущественно за счет пожилых возрастов (а до середины 2020-х годов еще и детей). Миграционный прирост позволяет стабилизировать численность населения, компенсируя частично или полностью естественную убыль. По прогнозу до 2036 г., благодаря миграции в России будет отмечаться общий прирост населения только в высоком прогнозе. Для сравнения: население Европейского союза с 2019 г. до середины XXI века будет расти исключительно за счет мигрантов [48].

С демографической точки зрения, мигранты — это трудовой и репродуктивный потенциал. Они являются ресурсом, особенно в сфере услуг, торговли и строительства, а также в секторах экономики, не требующих профессиональной квалификации, где не хотят работать граждане России, предпочитающие более доходную интеллектуальную и творческую работу. В 2013 г. трудящиеся мигранты произвели валового внутреннего продукта (ВВП) на 1,4 трлн руб. в постоянных ценах 2008 г., что составило 3,12% ВВП России. Если учитывать расходы мигрантов на покупку патентов, текущее потребление продуктов и услуг, то доход экономики России будет еще выше, достигая 6–7% ВВП [49]. Все эти оценки выполнены без учета нелегальной миграции, которая тоже вносит вклад в экономическое развитие страны. Декриминализация мигрантов с ВИЧ, предупреждая уход в нелегальное поле, увеличит объем доходов и налоговых поступлений. Отмена въездного барьера позитивно скажется не только на трудовых мигрантах, но и на иностранцах, приезжающих с целью учебы.

С точки зрения эпидемической ситуации, легализация ВИЧ-инфицированных мигрантов поможет упорядочить законодательную базу, организовать систему профилактики и лечения заболевания в этой группе населения. Появится возможность обследоваться на ВИЧ без страха последующей депортации, снизится количество уклонений от тестирования и улучшится противоэпидемический контроль среди мигрантов. Все это впоследствии поможет сохранить жизнь, здоровье, социальные и репродуктивные функции людей, живущих с ВИЧ. При приеме АРТ и регулярном медицинском наблюдении ВИЧ-позитивный человек будет долго и продуктивно трудиться, оставаясь полноценным участником рынка труда, а также сможет родить здоровых детей.

Отмена нормы о депортации привлечет в Россию не только ВИЧ-позитивных лиц, но и в целом сделает страну более комфортной для проживания иностранцев, облегчит правовые, культурные и языковые барьеры, что в итоге снизит проблемы интеграции мигрантов. Кроме того, нельзя забывать о том, что закон о депортации ВИЧ-позитивных лиц затрагивает этические аспекты, нарушая свободу передвижения, право на неприкосновенность частной жизни и свободу от дискриминации [50].

Риски отмены закона о депортации

На сегодняшний день в России ВИЧ-позитивным гражданам страны антиретровирусная терапия предоставляется бесплатно за счет государственного бюджета. В случае разрешения пребывания ВИЧ-позитивных иностранных граждан на территории России неизбежно встанет вопрос об оказании им специализированной медицинской помощи и получении лечения, которые в соответствии с законодательством РФ бесплатно предоставляются только гражданам страны. Учитывая, что АРТ надо принимать непрерывно и пожизненно, то мигранту

придется постоянно ездить на родину за препаратами или проходить лечение и обследования за свой счет. Он столкнется с дополнительными финансовыми и временными тратами и в итоге может предпочесть не пользоваться медицинскими и профилактическими услугами. Вопрос о том, как и за чей счет обеспечить ВИЧ-позитивных мигрантов всем необходимым на территории России, является наиболее важным.

Даже экономически развитые страны не имеют возможности предоставлять всем иностранцам универсальный доступ к медицинским услугам, особенно сложен вопрос с «недокументированными» мигрантами [51]. Хотя в Европе разработаны и реализуются эффективные программы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, беженцы и мигранты зачастую уклоняются от них по причине недостаточной информированности о их необходимости и доступности, страха дискриминации, высокого уровня депрессий и психических заболеваний, наличия более насущных для них социальных проблем, таких как ненадлежащие бытовые условия, отсутствие работы и других немедицинских факторов. ВОЗ считает, что необходимы дальнейшие меры, направленные на совершенствование сбора эпидемиологической информации и доступности медицинских услуг мигрантам [16].

В случае бесплатного предоставления медицинских услуг мигрантам существует риск увеличения их притока в Россию для получения более качественного медицинского обслуживания, лечения и комфортных социальных условий для ВИЧ-инфицированных лиц из стран, где ограничен или отсутствует доступ к АРТ или высок уровень стигмы и дискриминации в отношении ЛЖВ.

Возможным решением обеспечения иностранных граждан лечением на территории России может стать создание международного фонда или взаиморасчет между Россией и странами, являющимися основным источником трудовых мигрантов [52]. Теоретически большинство государств Центральной Азии готовы обеспечивать финансирование терапии для своих граждан, находящихся за пределами страны, однако этот вопрос окончательно не согласован. Итоговое заявление VI Международной конференции по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии, которая проходила в апреле 2018 г. в Москве, содержит следующую задачу: «способствовать обеспечению доступа трудовых мигрантов к программам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний через развитие межгосударственного сотрудничества и совершенствование правовых механизмов во всех странах региона» [53].

Но даже легальные мигранты будут оставаться группой риска в отношении ВИЧ-инфекции из-за низкой информированности о методах профилактики и способах лечения, причастности к другим ключевым группам риска (МСМ, секс-работники; лица, употребляющие внутривенные наркотики), высокой территориальной мобильности и других социальных факторов. Потребуется дополнительные профилактические программы специально для мигрантов. При отмене нормы о депортации иностранцев, инфицированных ВИЧ, целесообразно сохранить обязательное тестирование на ВИЧ для иностранных граждан, сопровождаемое консультированием. При правильно проведенном до- и послетестовом консультировании обследование на ВИЧ является не только медицинским, но и противоэпидемическим мероприятием, независимо от результатов анализа [9].

Заключение

Влияние миграции на распространение ВИЧ в странах пребывания неоднозначно, и менялось со временем. В ранний период эпидемии запрет на перемещения людей мог быть оправдан недостаточным знанием о ВИЧ и страхом перед новым заболеванием. В последующем многие страны пришли к пониманию необходимости уделять внимание не запретам, а выявлению болезни, лечению и профилактике.

Разрешение неограниченного пребывания для ВИЧ-позитивных иностранцев в России в большей степени несет за собой финансовые и экономические риски из-за неясности и непроработанности вопроса об оказании мигрантам специализированной медицинской помощи в связи с ВИЧ-инфекцией, чем опасность для здоровья россиян. Одним из шагов в направлении решения проблемы может стать гармонизация законодательства между Россией и странами ближнего зарубежья в отношении ВИЧ-положительных мигрантов.

В связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных граждан РФ можно сказать, что текущая политика в борьбе с ВИЧ показывает низкую эффективность. Для прекращения развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России основные усилия в первую очередь должны быть направлены на комплексную профилактику среди общей

популяции граждан страны, что предотвратит возможность заражения как от иностранцев, так и от соотечественников.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» в 2018 г. и научно-исследовательской работы ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, а также проекта ВЦО ЛЖВ «Партнерство ради равного доступа в связи с ВИЧ в регионе Восточной Европы и Центральной Азии».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность сотрудникам Регионального благотворительного общественного фонда борьбы со СПИДом «Шаги» и Восточноевропейского и Центральноазиатского объединения людей, живущих с ВИЧ, за совместно проведенную работу.

ЛИТЕРАТУРА

1. unaids.org [Internet]. UNAIDS in action: highlights from 2009 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/features/2009/december/20091223endofyear>.
2. Мишина В. Пограничный контроль теряет иммунитет к ВИЧ // *Коммерсантъ*. 13 февраля, 2017. [Mishina V. Pogranichnyi kontrol' teryaet immunitet k VICH. *Kommersant*. 2017 February 13. (In Russ).] Доступно по: <https://www.kommersant.ru/doc/3217912>. Ссылка активна на 09.01.2019.
3. hivtravel.org [Internet]. The Global Database on HIV-specific travel and resident restrictions [cited 2019 Jun 9]. Available from: <http://www.hivtravel.org/Default.aspx?pageId=152>.
4. Федеральный закон Российской Федерации №38 от 30 марта 1995 г. «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека». [Federal Law of the Russian Federation №38 «O preduprezhdenii rasprostraneniya v RF zabolevaniya, vyzyvayemogo virusom immunodefitsita cheloveka» dated March 30, 1995. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/10104189/>. Ссылка активна на 09.01.2019.
5. Федеральный закон Российской Федерации №115 от 25 июля 2002 года «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №115 of 25 July 2002 «O pravovom polozhenii inostrannykh grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» dated July 25, 2002. (In Russ).] Доступно по: <http://constitution.garant.ru/act/right/184755/>. Ссылка активна на 09.01.2019.
6. Постановление правительства Российской Федерации N199 от 7 апреля 2003 года «Об утверждении Положения о принятии решения о нежелательности пребывания (проживания) иностранного гражданина или лица без гражданства в Российской Федерации, за исключением решения о нежелательности пребывания (проживания) иностранного гражданина или лица без гражданства в Российской Федерации, принятого в связи с наличием обстоятельств, создающих реальную угрозу здоровью населения, и перечня федеральных органов исполнительной власти, уполномоченных принимать такое решение». [Decree of the Government of the Russian Federation «Ob utverzhdenui Polozheniya o prinyatii resheniya o nezhelatel'nosti prebyvaniya (prozhivaniya) inostrannogo grazhdanina ili litsa bez grazhdanstva v Rossiiskoi Federatsii, za isklucheniem resheniya o nezhelatel'nosti prebyvaniya (prozhivaniya) inostrannogo grazhdanina ili litsa bez grazhdanstva v Rossiiskoi Federatsii, prinyatogo v svyazi s nalichiem obstoystel'stv, sozdaiyushchikh real'nuyu ugrozu zdorov'yu naseleniya, i perechnya federal'nykh organov ispolnitel'noy vlasti, upolnomochennykh prinimat' takoe reshenie». (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/901857133>. Ссылка активна на 09.01.2019.
7. Покровский В.В. *Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД*. — М.: Медицина; 1996. [Pokrovskii V.V. *Epidemiologiya i profilaktika VICH-infektsii i SPID*. Moscow: Meditsina; 1996. (In Russ).]
8. Мурзакова А.В., Киреев Д.Е., Лопатухин А.Э., и др. *Генетическая характеристика ВИЧ-1 субтипа G, вызвавшего внутрибольничную вспышку на юге России в 1988–1990 гг.* В сб.: *Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. — М.: Юлис; 2017. — С. 465–466. [Murzakova AV, Kireev DE, Lopatuhin AE, et al. *Geneticheskaya harakteristika VICH-1 subtipa G, vyzvavshego vnutribol'nichnuyu vspysku na yuge Rossii v 1988–1990 gg.* In: *Molekulyarnaya diagnostika 2017. Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow: Yulis; 2017. pp. 465–466. (In Russ).]
9. *ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство*. / Под ред. Покровского В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [VICH-infektsiya i SPID: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Pokrovskii V.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).]
10. Hamers F, Downs A. The changing face of the HIV epidemic in Western Europe: what are the implications for public health policies? *Lancet*. 2004;364(9428):83–94. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16594-X.
11. ecdc.europa.eu [Internet]. HIV and migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. Stockholm,

- European Centre for Disease Prevention and Control, 2017 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HIV%20and%20migrants.pdf>.
12. Fakoya I, Álvarez-del Arco D, Woode-Owusu M, et al. A systematic review of post-migration acquisition of HIV among migrants from countries with generalised HIV epidemics living in Europe: implications for effectively managing HIV prevention programmes and policy. *BMC Public Health*. 2015;15:561. doi: 10.1186/s12889-015-1852-9.
 13. Alvarez-del Arco D, Fakoya I, Thomadakise Ch, et al. High levels of postmigration HIV acquisition within nine European countries. *AIDS*. 2017;31(14):1979–1988. doi: 10.1097/QAD.0000000000001571.
 14. Xiridou M. Changes in patterns of migration barely influence the heterosexual HIV epidemic in Europe. Proceeding of the 18th International AIDS Conference; 2010 July 18–23; Vienna, Austria. Abstract WEAC0104. Vienna; 2010.
 15. Marsicano E, Lydié N, Bajos N. ‘Migrants from over there’ or ‘racial minority here’? Sexual networks and prevention practices among sub-Saharan African migrants in France. *Cult Health Sex*. 2013;15(7):819–835. doi: 10.1080/13691058.2013.785024.
 16. euro.who.int [интернет]. Доклад о состоянии здоровья беженцев и мигрантов в Европейском регионе ВОЗ: охрана общественного здоровья невозможна без охраны здоровья беженцев и мигрантов (2018 г.) [доступ от 02.02.2019]. [Doklad o sostoyanii zdorov'ya bezhentsev i migrantov v Evropeiskom regione VOZ: okhrana obshchestvennogo zdorov'ya nevozmozhna bez okhrany zdorov'ya bezhentsev i migrantov (2018). (In Russ).] Доступ по: http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/report-on-the-health-of-refugees-and-migrants-in-the-who-european-region-no-public-health-without-refugee-and-migrant-health-2018?fbclid=IwAR1CDvYMLyEbvQ-a0txG0H8--0mSU-uvrkeBD045FDeuebR3E_iZgcE9kSys.
 17. Holguin A, De Mulder M, Yebra G, et al. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Curr HIV Res*. 2008;6(4):327–334. doi: 10.2174/157016208785132455.
 18. Lai A, Bozzi G, Franzetti M, et al. Phylogenetic analysis provides evidence of interactions between Italian heterosexual and South American homosexual males as the main source of national HIV-1 subtype C epidemics. *J Med Virol*. 2014;86(5):729–736. doi: 10.1002/jmv.23891.
 19. Dauwe K, Mortier V, Schauvliege M, et al. Characteristics and spread to the native population of HIV-1 non-B subtypes in two European countries with high migration rate. *BMC Infect Dis*. 2015;15:524. doi: 10.1186/s12879-015-1217-0.
 20. von Wyl V, Kouyos RD, Yerly S, et al. The role of migration and domestic transmission in the spread of HIV-1 non-B subtypes in Switzerland. *J Infect Dis*. 2011;204(7):1095–1103. doi: 10.1093/infdis/jir491.
 21. Bobkov A, Cheingsong-Popov R, Selimova L, et al. Genetic heterogeneity of HIV type 1 in Russia: identification of H variants and relationship with epidemiological data. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(18):1687–1690. doi: 10.1089/aid.1996.12.1687.
 22. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т.89. — №11 — С. 44–49. [Lapovok IA, Lopatukhin AE, Kireev DE, et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(11):44–49. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
 23. Wertheim JO, Oster AM, Hernandez AL, et al. The international dimension of the U.S. HIV transmission network and onward transmission of HIV recently imported into the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(10–11):1046–1053. doi: 10.1089/AID.2015.0272.
 24. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. *ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2018 года*. Справка. — М.: Роспотребнадзор; 2018. [Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor. *VICH-infektsiya v Rossiiskoi Federatsii v pervom polugodii 2018 goda*. Spravka. Moscow: Rospotrebnadzor; 2018. (In Russ).]
 25. unaids.org [Internet]. Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/publications/all/>.
 26. gks.ru [интернет]. Федеральная служба государственной статистики. *Смертность, 2018* [доступ от 09.01.2019]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. *Smertnost'*, 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
 27. Beyrer C, Wirtz AL, O'Hara G, et al. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002462. doi: 10.1371/journal.pmed.1002462.
 28. Карачурина Л.Б. Постоянная миграция между Россией и странами СНГ и Балтии. // *Демоскоп Weekly*. 10–31 декабря 2012:535–536. [Karachurina LB. Postoyannaya migratsiya mezhdru Rossiei i stranami SNG i Baltii. *Demoskop Weekly*. 2012 december 10–31;535–536. (In Russ).] Доступно по: <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0535/analit05.php>. Ссылка активна на 09.01.2019.
 29. gks.ru [Интернет]. Федеральная служба государственной статистики. *Миграция, 2018* [доступ от 09.01.2019]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. *Migratsiya*, 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
 30. *Население России 2015. Двадцать третий ежегодный демографический доклад*. / Под ред. Захарова С.В. — М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2017. [Naselenie Rossii 2015. *Dvadt'sat' tretii ezhegodnyi demograficheskii doklad*. Ed by Zakharov S.V. Moscow: Izd. dom Vysshei shkoly ekonomiki; 2017. (In Russ).]
 31. DeNovitz J, Uuskula A, El-Bassel N. The HIV epidemic in Eastern Europe and Central Asia. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(2):168–176. doi: 10.1007/s11904-014-0202-3.
 32. Айзатулина Р.Р., Деметьева Л.А., Григорьева М.А., Ладная Н.Н. ВИЧ-инфекция среди иностранных граждан в России. В сб.: Сборник тезисов VI международной Конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. — М.; 2018. — С. 40. [Aizatulina RR, Dement'eva LA, Grigor'eva MA, Ladnaya NN. VICH-infektsiya sredi inostrannykh grazhdan v Rossii. In: *Sbornik tezisov VI mezhdunarodnoi Konferentsii po VICH/SPIDu v Vostochnoi Evrope i Central'noi Azii*. Moscow; 2018. p. 40. (In Russ).]
 33. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Информационный бюллетень №42 «ВИЧ-инфекция». Роспотребнадзор; 2018. [Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora. *Informatsionnyi byulleten' №42 «VICH-infektsiya»*. Rospotrebnadzor; 2018. (In Russ).]
 34. unaids.org [Internet]. UNAIDS Gap Report, 2014 [cited 2019 Jan 9]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf.
 35. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493–505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243.
 36. unaids.org [Internet]. Press release. WHO validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Armenia, Belarus and the Republic of Moldova, 7 June 2016 [cited 2019 Jan 9]. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressrelease-andstatementarchive/2016/june/20160607_PR_EMTCT_Europe.

37. hptn.org [Internet]. HPTN 052 A Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of Antiretroviral Therapy Plus HIV Primary Care versus HIV Primary Care Alone to Prevent the Sexual Transmission of HIV-1 in Serodiscordant Couples [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://www.hptn.org/research/studies/hptn052>.
38. Montaner JS. Treatment as prevention – a double hat-trick. *Lancet*. 2011;378(9787):208–209. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60821-0.
39. unaids.org [Internet]. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/909090>.
40. ilo.org [Internet]. Promoting a Rights-based Approach to Migration, Health, and HIV and AIDS: a Framework for Action [cited 2019 Jan 9]. Available from: http://www.ilo.org/global/topics/hiv-aids/WCMS_605763/lang--en/index.htm.
41. Weine SM, Kashuba AB. Labor migration and HIV risk: a systematic review of the literature. *AIDS Behav*. 2012;16(6):1605–1621. doi: 10.1007/s10461-012-0183-4.
42. Amirhanian YA, Kuznetsova AV, Kelly JA, et al. Male labor migrants in Russia: HIV risk behavior levels, contextual factors, and prevention needs. *J Immigr Minor Health*. 2011;13(5):919–928. doi: 10.1007/s10903-010-9376-y.
43. Anglewicz Ph. Migration, marital change, and HIV infection in Malawi. *Demography*. 2012;49(1):239–265. doi: 10.1007/s13524-011-0072-x.
44. nat.org [Internet]. The Myth of HIV Health Tourism [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://www.nat.org.uk/sites/default/files/publications/Oc-2008-The-Myth-of-HIV-Health-Tourism.pdf>.
45. Lot F, Larsen Ch, Valin N, et al. [Parcours sociomédical des personnes originaires d’Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charge dans les hôpitaux d’Île-de-France, 2002. (In French).] *BEH*. 2004;(5):17–20.
46. Покровский В.В., Покровская А.В., Суворова З.К. Отчет по научно-исследовательской работе «Социально-демографическая и клинико-лабораторная характеристика больных, получающих медицинскую помощь в связи с ВИЧ-инфекцией в странах-реципиентах помощи («Портрет Пациента»)». Роспотребнадзор; 2018. [Pokrovskii VV, Pokrovskaya AV, Suvorova ZK. Otchet po nauchno-issledovatel'skoi rabote "Social'no-demograficheskaya i kliniko-laboratornaya kharakteristika bol'nykh, poluchayushchikh meditsinskuyu pomoshch' v svyazi s VICH-infektsiei v stranakh - retsipientakh pomoshchi («Portret Patsienta»)”. Rospotrebнадзор; 2018. (In Russ).]
47. unaids.org [Internet]. AIDS response progress report. Republic of Armenia. Reporting period: January–December 2015 – 31 March 2015 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://www.unaids.org/en>.
48. gks.ru [Интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2035 года [доступ от 09.01.2019]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Demograficheskii prognoz do 2035 goda. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
49. Рязанцев С.В. Вклад трудовой миграции в экономику России: методы оценки и результаты // *Гуманитарные науки. Вестник Финансового университета*. — 2016. — №2 — С. 16–28. [Ryazantsev SV. Contribution of labour migration to the economy of Russia: evaluation methods and results. *Gumanitarnye nauki. Vestnik Finansovogo universiteta*. 2016;(2):16–28. (In Russ).]
50. Ordovery N. Defying Realpolitik: Human Rights and the HIV Entry Bar. *S&F Online*. ISSUE 10.1-10.2, F 2011/SPRING 2012 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://sfonline.barnard.edu/a-new-queer-agenda/defying-realpolitik-human-rights-and-the-hiv-entry-bar/>.
51. aidsactioneurope.org [Internet]. European HIV Legal Forum, 2018. Accessing HIV prevention, testing, treatment care and support in Europe as a migrant with irregular status in Europe: a comparative 16-country legal survey [cited 9 Jan 2019]. Available from: <https://www.aidsactioneurope.org/en/content/the-european-hiv-legal-forum>.
52. life4me.plus.ru [интернет]. В СНГ будут гармонизировать законы о лечении ВИЧ-положительных мигрантов [доступ от 09.01.2019]. Доступно по: <https://life4me.plus/ru/news/v-sng-budut-garmonizirovat-zakonyi-o-lechenii-vich-polozhitelnyih-migrantov/>.
53. eecaac2018.org [интернет]. Итоговое заявление VI международной конференции по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии, 18-20 апреля 2018 г. [доступ от 09.01.2019] Доступ по: <http://www.eecaac2018.org/wp-content/uploads/2018/05/Final-Statement-EECAAC2018.pdf>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Покровская Анастасия Владимовна**, к.м.н. [Anastasia V. Pokrovskaya, MD, PhD],
 Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, к. 2, тел.: +7 (495) 366-05-18,
 e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru, SPIN-код: 6911-8099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

Юмагузин Валерий Валерьевич, к.соц.н. [Valeriy V. Yumaguzin, PhD], e-mail: vyumaguzin@hse.ru,
 SPIN-код: 1451-7814, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-010X>

Киреев Дмитрий Евгеньевич, к.б.н. [Dmitry E. Kireev, PhD], e-mail: dmitkireev@yandex.ru,
 тел.: +7 (495) 974-96-46 доб. 2227, SPIN-код: 1445-8360,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>

Винник Мария Викторовна [Maria V. Vinnik], e-mail: mvinnik@hse.ru, SPIN-код: 5186-0199,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5647-5211>

Покровский Вадим Валентинович, академик РАН, профессор [Vadim V. Pokrovskiy, MD, PhD, Professor],
 e-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru, тел.: +7 (495) 365-30-09, SPIN-код: 9268-2780,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-7288>

Ю.П. Скирденко^{1, 2}, Н.А. Николаев², М.А. Ливзан², А.В. Ершов³

¹ Клинический кардиологический диспансер, Омск, Российская Федерация

² Омский медицинский государственный университет, Омск, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы

В обзоре современной литературы анализируются актуальные проблемы лечения больных фибрилляцией предсердий, а именно тромбопрофилактика и применение антикоагулянтной терапии. В статье описываются современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий высокого риска. Демонстрируется факт недостаточного использования профилактической антитромботической терапии у пациентов при фибрилляции предсердий с высоким тромботическим риском, что связано как с неполным выполнением клинических рекомендаций врачом, так и с низкой приверженностью пациентов к приему назначенных антикоагулянтов. В обзоре литературы обсуждаются трудности применения оральных антикоагулянтов, в частности препаратов прямого действия и их высокое финансовое бремя, а также антикоагулянтов непрямого действия и нестабильность их фармакологического эффекта. В статье демонстрируются трудности терапии варфарином, такие как недостаточная приверженность лечению, генетические особенности пациента, алиментарные и лекарственные взаимодействия. Показано, что данные по приверженности к лекарственной терапии не отличаются однородностью и не в полной мере учитывают влияние пациентзависимых характеристик. Отдельно обсуждается разработка индивидуализированного алгоритма по выбору антикоагулянта для длительного применения у больных фибрилляцией предсердий с позиции пациентоориентированного подхода.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, приверженность.

(Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Ершов А.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2019;74(2):98–107. doi: 10.15690/vramn1116)

Введение

Для поиска первичной информации использованы базы данных PubMed и eLIBRARY, глубина поиска составляла 5 лет; в качестве ключевых использованы следующие слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, НОАК, ПОАК, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, варфарин, CYP2C9, VCORC1.

Фибрилляция предсердий (ФП) — суправентрикулярная тахикардия с хаотичной активацией предсердий, проявляется нескоординированными сокращениями отдельных групп предсердных мышечных волокон и, как следствие, неэффективным сокращением предсердий, является независимым предиктором смерти [1].

Распространенность ФП в среднем составляет 0,4–2%, однако в возрастной группе старше 80 лет может

Yu.P. Skirdenko^{1, 2}, N.A. Nikolaev², M.A. Livzan², A.V. Ershov³

¹ Clinical cardiology dispensary, Omsk, Russian Federation

² Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Real Practice: Problems and Prospects

In the review of the current literature urgent issues of treatment of patients with atrial fibrillation are analyzed, namely prevention of thrombosis and the use of anticoagulants therapy. The article describes the current possibilities of prevention thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation at high risk. The fact of insufficient use of preventive antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with high thrombotic risk is demonstrated, which is associated both with incomplete adherence of doctors to the implementation of clinical recommendations, and with low adherence of patients to receiving prescribed anticoagulants. The review of the literature discusses the difficulties of the use of oral anticoagulants, in particular direct action and their high financial burden, and anticoagulants indirect action and instability of their pharmacological effect. The article demonstrates the difficulties of warfarin therapy, such as insufficient adherence to treatment, genetic characteristics of the patient, alimentary and drug interactions. When discussing the issue of insufficient adherence, it is shown that the data on adherence to drug therapy are not homogeneous and do not fully take into account the influence of patient-dependent characteristics. The prospects of developing an individualized algorithm for choosing an anticoagulant for long-term administration for patients with atrial fibrillation from the position of a patient-oriented approach are separately discussed.

Key words: anticoagulants, warfarin, atrial fibrillation, thromboembolism.

(For citation: Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Livzan MA, Ershov AV. Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Real Practice: Problems and Prospects. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(2):98–107. doi: 10.15690/vramn1116)

достигать 8–10%. В США страдают ФП от 2,7 до 6,1 млн взрослых жителей, и в течение следующих 25 лет прогнозируется их удвоение [2]. В России, по прогнозам экспертов, количество пациентов с ФП в ближайшие 50 лет удвоится, а заболевание приобретет характер эпидемии [2].

В результате старения населения и улучшения выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией увеличение распространенности ФП в обозримом будущем может стать экспоненциальным. Обусловленное таким ростом существенное бремя для общества потребует решения задач, связанных с улучшением качества лечения больных ФП.

Тромбоэмболические осложнения фибрилляции предсердий и возможности их профилактики

Смертность больных ФП в 2–5 раз выше по сравнению с популяцией пациентов, сохраняющих синусовый ритм. Ведущей причиной смертности при ФП являются тромбоэмболические осложнения, частота развития которых достигает 5% в год [1]. Общая частота мозговых эмболий (включая преходящие нарушения мозгового кровообращения и инсульты, выявляемые ретроспективно) у больных ФП достигает в год 7% [3].

ФП является причиной 20% инсультов, причем риск смерти в данном случае в 2 раза выше, а затраты на лечение в 1,5 раза больше, чем при инсультах иной этиологии [1]. Более половины кардиоэмболических инсультов связаны с клапанной ФП, из них почти половина (45%) сопряжена с тяжелыми неврологическими нарушениями или носит фатальный характер [4].

С учетом вышеизложенного, проблема предотвращения тромбоэмболических осложнений при ФП представляет собой актуальную медицинскую и социальную задачу.

Варфарин — антикоагулянт непрямого действия

Долгое время варфарин был единственным пероральным антикоагулянтом для профилактики тромбоэмболических осложнений и в настоящее время остается одним из основных препаратов, используемых в рутинной клинической практике [4]. Доказательная база варфарина в отношении профилактики мозгового инсульта у пациентов с ФП весьма значительна: широко известно, что варфарин на 60% лучше профилактирует тромбоэмболические осложнения, чем плацебо, и на 40% лучше, чем аспирин, снижая общую смертность на 26% [1]. Среди ишемических инсультов, развившихся на фоне терапии варфарином, 2/3 являлись нефатальными. К предикторам неэффективности тромбопрофилактики варфарином отнесены снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и диапазон терапевтического воздействия менее 70% [4].

Варфарин по-прежнему остается единственным разрешенным оральным антикоагулянтом с доказанной эффективностью и достаточной безопасностью у больных с клапанной ФП (термин «клапанная ФП» был введен в связи с существованием строгих ограничений на включение пациентов с патологией клапанов сердца во все рандомизированные клинические исследования с прямыми оральными антикоагулянтами, ПОАК). Накоплен большой клинический опыт использования варфарина у тяжелых коморбидных больных, в гериатрической прак-

тике, у пациентов с полиорганной патологией и тяжелой почечной недостаточностью.

Несмотря на свою эффективность, варфарин имеет ряд недостатков, связанных с непредсказуемостью фармакологического профиля и узким терапевтическим окном, что приводит к необходимости мониторингования и поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне, что существенно усложняет применение препарата [5].

На антикоагулянтные эффекты варфарина оказывают влияние генетические особенности, употребление различных продуктов питания, прием ряда лекарственных препаратов, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, неудовлетворительная приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций [6]. Необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и опасность развития чрезмерной или недостаточной гипокоагуляции — основные сложности варфаринотерапии. По данным крупных исследований, выполненных еще в 1990–2000-х годах, частота больших кровотечений при терапии варфарином составляла от 1,3 до 6,0% в год [7]. При анализе исследований ПОАК (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF) частота больших кровотечений в группах варфарина достигала 4%, а частота внутримозговых кровоизлияний — 0,75% в год [8–10]. Самыми опасными осложнениями варфаринотерапии являются внутримозговые кровотечения, которые случаются примерно у 4 из 1000 пациентов, и у половины из них приводят к летальному исходу.

Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [11] продемонстрировало, что малые геморрагические осложнения составляют 1/3 всех кровотечений и при всем своем беспокойстве для больного не являются основанием для отказа от антикоагулянтной терапии. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин, были лабильное МНО, рецидивирующие малые геморрагии и терапия амиодароном.

Прямые оральные антикоагулянты

У больных с клапанной ФП альтернативой варфарину являются *прямые ингибиторы фактора Ха* (ривароксабан, аписабан, эдоксабан) или *прямые ингибиторы тромбина* (дабигатран), которые в сравнении с варфарином не требуют лабораторного контроля, титрации дозы, имеют широкое «терапевтическое окно» и лучший профиль безопасности [6, 12], оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами.

Частота применения ПОАК в западных странах, по данным регистра GLORIA-AF, превысила частоту назначения варфарина [13]. В России на данный момент использование ПОАК не превышает использования антагонистов витамина К, но тенденция к увеличению их доли наблюдается [14].

Все ПОАК имеют более короткий в сравнении с варфарином период полувыведения (5–17 ч), меньший риск межлекарственных взаимодействий. Однако такие препараты, как амиодарон, верапамил и дронадарон, существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12–60, 12–180 и 70–100% соответственно), несколько влияют на концентрацию ривароксабана; указания на их влияние на концентрацию аписабана от-

сутствуют. Дилтиазем на 40% повышает концентрацию апиксабана, не влияет на концентрацию дабигатрана и немного увеличивает концентрацию ривароксабана [8–10].

Исследования RE-LY [9], ROCKET-AF [10], ARISTOTLE [8] показали, что ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) не менее эффективны в профилактике тромбоэмболических осложнений, чем варфарин, но имеют лучший профиль безопасности, сопровождаются значимо меньшим количеством таких жизнеопасных кровотечений, как внутричерепные. Однако большую эффективность показал только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут; ривароксабан и апиксабан не снижали частоты ишемического инсульта по сравнению с варфарином [8–10].

Однако по ряду причин, прежде всего социальных, группа прямых оральных антикоагулянтов в России используется не повсеместно. Короткий период полувыведения ПОАК оборачивается повышением риска тромбоэмболических осложнений при пропуске приема, а отсутствие лабораторного контроля приводит к невозможности срочного выявления гипо- или гиперкоагуляции.

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП поддерживают ПОАК для таких пациентов как приоритетный выбор [1, 3, 15, 16]. Применение варфарина рекомендовано при адекватном контроле МНО и достаточной приверженности лечению.

В настоящее время применение ПОАК — это большие финансовые затраты, даже учитывая расходы на лабораторный контроль варфарина, что способствует дальнейшему широкому его использованию. Немаловажной задачей будущих исследований является экономическое обоснование более широкого использования ПОАК.

В России более 1 млн человек нуждаются в терапии антикоагулянтами [17]. Варфарин остается наиболее применяемым препаратом, а количество его назначений за последние 6 лет выросло почти наполовину (45%). В России 85% пациентов, нуждающихся в антикоагуляции, принимают именно варфарин, что вполне объяснимо, т.к. он почти в 15 раз дешевле, чем препараты группы ПОАК. По данным А. Рудаковой [17], средняя стоимость терапии варфарином курсом 1 мес составляет 188 руб., дабигатраном — 2859 руб., ривароксабаном — 2830 руб., апиксабаном — 2610 руб. Однако с 2015 г. отмечается тенденция к увеличению продаж ПОАК [18].

Прием антикоагулянта — это, как правило, пожизненная терапия, в связи с чем финансовые вопросы являются особо актуальными. Следует понимать, что высокая стоимость терапии способна снизить приверженность лечению. Однако ПОАК входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и могут быть предоставлены пациенту по решению врачебной комиссии на льготных условиях. В общем объеме фармакоэкономических затрат стоимость лекарственного препарата составляет лишь малую часть, однако ее роль становится исключительно значимой для пациента в случае, когда приобретение ПОАК осуществляется за его счет.

Результаты фармакоэкономических расчетов [17], продемонстрировавшие, что включение апиксабана в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, вероятно, обеспечит экономии бюджета системы здравоохранения в 127–129 млрд руб. в течение 5 лет, позволили авторам рекомендовать препарат к включению в программы по профилактике тромбоэмболических осложнений

у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [17]. По другим ПОАК подобных расчетов нами не обнаружено. Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины по антиромботической терапии ФП, на сегодняшний день корректно говорить о дифференцированном выборе антикоагулянта, который складывается из множества факторов, а не сравнивать препараты по принципу «лучше-хуже».

Антикоагулянтная терапия в реальной практике: проблемы назначаемости и приверженности

Недостаточное назначение

Не вызывает сомнений, что постоянная антикоагулянтная терапия (ПОАК или варфарин) — краеугольный камень первичной и вторичной профилактики инсульта у больных ФП. Однако, по данным реальной клинической практики, при всей очевидной необходимости приема антикоагулянтов больными высокого риска тромбоэмболических осложнений большая часть пациентов с церебральным инсультом на фоне фибрилляции предсердий (85,19%) не принимала вообще или принимала непостоянно предписанные антиромботические препараты [19]. Из числа пациентов Нижнего Новгорода с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне ФП более половины не имели антикоагулянтов в назначениях, а 18,2% пациентов не следовали полученным рекомендациям. Это позволяет выявить две основные проблемы антикоагулянтной терапии при ФП — низкая назначаемость врачом и низкая приверженность пациента.

В рекомендациях ведущих европейских, американских и отечественных кардиологических сообществ [1, 3, 15, 16] подчеркивается необходимость использования антикоагулянтов при ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, при этом результаты крупных регистров [20–22] свидетельствуют о недостаточной назначаемости антикоагулянтов (около 50–60%), использовании антиагрегантов (25–30%) либо вовсе отсутствии какой-либо терапии (6–20% пациентов). При анализе региональных данных по Российской Федерации показана минимальная назначаемость антикоагулянтов в Рязани (3,5%) [23], а максимальная — в Волгограде (70%) [24]. Результаты исследования, выполненного в 2014 г. [24], свидетельствуют о недостаточной частоте назначения антикоагулянтов — около 30%. К сожалению, до сих пор в назначениях встречаются антиагреганты как препараты антиромботической терапии при ФП. Так, в Саратове у 51% пациентов использовались антиагреганты, а у 16,3% пациентов антиромботическая терапия отсутствовала вовсе [25].

В. Сулимовым с соавт. [26] показано, что среди пациентов, находившихся в стационаре в период с 2011 по 2014 г., более 1/3 (36,6%) не получали антиромботической терапии, а в 73% случаев использовался варфарин; из ПОАК 22,4% пациентов получали дабигатран и 4,6% — ривароксабан. Тем не менее, по словам самих авторов, данные, полученные в университетской клинике, для России можно считать очень высокими. Так, регистр РЕКВАЗА продемонстрировал неназначение антикоагулянтов в 95,9% случаев (3,6% пациентов получили варфарин, 0,6% — дабигатран) [23]. Низкий уровень использования антикоагулянтов показан и в Саратове: 28,6% пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений получали варфарин, а 71,4% пациентов остались без антикоагулянтов [26].

Смещение акцента на анти тромботическую терапию при ФП продиктовано тем, что тромбоз эмболические осложнения являются наиболее значимой угрозой для пациента с ФП. Однако данные всех наблюдательных исследований демонстрируют, что свыше 1/3 пациентов остаются без адекватной тромбопрофилактики. Проблемы недостаточного назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз у пациентов с ФП актуальны не только для нашей страны. Причины и частота неназначения антикоагулянтов пациентам с ФП в России и за рубежом оказались сопоставимыми. Ситуация в России, как уже сообщалось, обусловлена большим финансовым бременем для пациентов, поэтому ПОАК имеют меньшее распространение, чем варфарин.

Приверженность к лечению

Еще одним ключевым компонентом в низкой частоте приема антикоагулянтов наряду с воздержанием их назначения врачом является комплаентность самого пациента к терапии. Очевидно, что приверженность есть залог эффективного лечения, уменьшения частоты осложнений и улучшения отдаленных клинических исходов.

Низкая приверженность к антикоагулянтам ассоциирована с ростом числа как тромбоз эмболических, так и геморрагических осложнений, поэтому перед принятием решения о назначении антикоагулянта на длительный срок целесообразно выбирать препарат, обеспечивающий достаточный настрой пациента на лечение. Наиболее ярко проблемы неадекватного следования предписанию проявляются для препаратов с узким «терапевтическим окном», к которым относится варфарин. Более высокой приверженности к лечению ПОАК должны способствовать отсутствие необходимости в титрации дозы и рутинном лабораторном мониторинге, а также низкий риск межлекарственных взаимодействий.

Неожиданными оказались результаты исследований ROCKET AF и ARISTOTLE в части соблюдения режима терапии. У пациентов с ФП двухлетняя приверженность к приему ривароксабана и апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина (76–78%), тогда как терапия дабигатраном в исследовании RE-LY ассоциировалась со сниженной приверженностью в сравнении с варфарином (79 против 83%) [8–10].

В условиях реальной клинической практики пациенты, принимающие варфарин, имеют возможность регулярного контакта с врачом из-за необходимости контроля МНО, в отличие от пациентов, принимающих ПОАК. Возможно, этим объясняются результаты работы, в которой продемонстрировано, что только 34% больных были привержены к терапии антикоагулянтами [27], при этом комплаенс среди больных, принимающих ПОАК и варфарин, был сопоставим.

Исследования по оценке приверженности к ПОАК и варфарину используют различные методы: вероятно, этим объясняются значительные различия в получаемых результатах. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики выявлены разнородные (39–84%) показатели приверженности к терапии варфарином [28, 29]. В ранних исследованиях комплаенс к терапии ривароксабаном и дабигатраном составил 63–86% [30, 31], причем в некоторых из них оказался выше, чем для варфарина [31]. Так, в исследовании X. Yao и соавт. [32] продемонстрировано, что приверженность к лечению антикоагулянтами в целом оказалась невысокой (47,5% к ПОАК против 40,2% к варфарину). Однако в шведском исследовании [33] приверженность к лечению риварокса-

баном и дабигатраном оказалась ниже, чем варфарином и апиксабаном, что вполне согласуется с результатами исследования RE-LY, но противоречит данным некоторых наблюдательных исследований [9]. Приверженность к лечению ривароксабаном также оказалась ниже, чем к терапии варфарином, что отличается от данных ROCKET AF и наблюдательных исследований, выполненных в США [10, 28]. По данным J. Brown и соавт. [34], для апиксабана и ривароксабана продемонстрирован лучший профиль приверженности к лечению, чем для дабигатрана. В исследовании F. Al-Khalili и соавт. [35] показана частота прекращения лечения ПОАК: для апиксабана — 10% случаев, для дабигатрана — 30%, для ривароксабана — 24%.

Высокая стоимость продолжительной по времени терапии ПОАК отражается на приверженности, что показано в регистре ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласных на прием ПОАК, к повторному визиту 41,4% отказались от их приема по причинам удовлетворенности приемом варфарина (32,6%), высокой стоимости (23,9%), опасения побочных реакций, указанных в инструкции (15,2%), а также отмены врачом поликлиники/стационара (8,7%) [36].

В 2017 г. в ретроспективном исследовании базы данных VA Healthcare System [37] показано, что в реальной клинической практике до 1/4 всех пациентов с ФП демонстрируют недостаточную приверженность к лечению ПОАК. В исследовании S. Collings и соавт. [38] «удержание» на терапии антикоагулянтами в течение 12 мес составило 57,5% для варфарина, 56,6% для ривароксабана, 50,1% для дабигатрана и 62,9% для апиксабана.

Обучающие программы

Безусловный интерес представляет оценка вклада обучающих программ в повышение приверженности к антикоагулянтам, однако таких работ на сегодняшний день немного. В исследовании TREAT оценивалась стратегия обучения пациентов, получающих варфарин: оказалось, что повышение информированности пациента о заболевании повышает время поддержания целевого МНО на 5% (с 71,3 до 76,2%) [39]. В исследовании AEGEAN, оценивая приверженность к лечению апиксабаном в зависимости от использования дополнительных обучающих программ, выявлена высокая приверженность, однако не отличающаяся в группах с обучением и без такового [27]. Тем не менее авторы подчеркивают, что промежуточный вывод о неспособности образовательных программ значительно повлиять на приверженность к терапии ПОАК следует трактовать с осторожностью.

Исследования приверженности к варфарину и ПОАК немногочисленны и неоднозначны, а сравнительный анализ влияния приверженности на исходы терапии варфарином и ПОАК нами не обнаружен вовсе.

Приверженность к лечению — один из ведущих факторов эффективности антикоагулянтной терапии, значимость которого трудно переоценить, особенно у больных с ФП, которые нуждаются в пожизненной терапии. В этой связи поиск способов объективной количественной оценки приверженности к лечению представляется крайне актуальным.

Эпидемиология, клиническая картина, эффективность и стоимость различных методов лечения больных ФП являются предметом многочисленных исследований, в то же время влиянию пациентозависимых характеристик на течение болезни уделяется мало внимания. Интересным и пока недостаточно изученным с позиций доказательной медицины остается вопрос о влиянии

индивидуальной приверженности к терапии на течение ФП, количество осложнений заболевания и побочных эффектов терапии.

Одним из внешних факторов, способных влиять на течение болезни, является приверженность к терапии. По нашему мнению, проблема комплаенса при медицинском сопровождении больных ФП обоснована комплексом причин: необходимостью длительного приема большого количества препаратов, наличием нежелательных эффектов лекарственных средств, высокой стоимостью лечения, отсутствием гарантированного эффекта, необходимостью постоянного контроля антикоагулянтного статуса, когнитивными изменениями и, как правило, пожилым возрастом пациентов, а также их низкой информированностью и наличием сопутствующих заболеваний. Эти причины в значительной мере снижают приверженность к терапии, тем самым формируя порочный круг усугубления состояния здоровья и снижая качество жизни. Но известные рекомендации повышения приверженности лечению носят общий характер, при этом отсутствуют рекомендации по индивидуализированному подбору терапии, основанному на личностных характеристиках пациентов, их социально-бытовых реалиях и особенностях течения ФП.

Очевидно, что столь прогностически неблагоприятная ФП требует эффективных терапевтических мероприятий, продляющих жизнь и предотвращающих развитие инвалидирующих и фатальных осложнений. В то же время мало изучены и потому практически не учитываются аспекты влияния индивидуальных особенностей больных, в первую очередь их приверженность, на качество лечения ФП, предупреждения осложнений и отдаленный прогноз. В этой связи представляются интересными и перспективными возможность изучения влияния приверженности больных к лечению на исходы заболевания и разработка на этой основе инструментов увеличения приверженности и принципов индивидуализированной терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих пациента [40].

Генетические факторы, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином

Величина поддерживающей дозы варфарина может колебаться от 0,625 до 20 мг в сутки и выше [41], что обусловлено различной чувствительностью к варфарину, на которую влияют клинические (17–21%) и генетические (53–54%) факторы. К клиническим факторам относятся пол, возраст, ожирение, недостаточность функции печени, почек, прием алкоголя, диета, принимаемые лекарственные препараты [42]. На данный момент определены около 200 позиций по взаимодействию варфарина с продуктами питания и лекарственными препаратами, в числе которых около 120 значимых взаимодействий со статинами, амиодароном (необходимость снижения суточной дозы варфарина до 65% [12]), торасемидом, лозартаном, антимикотиками, рядом антибиотиков [43]. Проанализировано 29 генов, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике варфарина, и показано, что *CYP2C9* и *VKORC1* являются определяющими [44]: полиморфизмы *CYP2C9* обеспечивают вариации дозы варфарина в 10–15% случаев, а полиморфизмы *VKORC1* — в 25–30% [42].

CYP2C9, составляя 20–25% от печеночной системы цитохрома P450, участвует в метаболизме 15–20% ле-

карственных средств, которые в настоящее время используются в медицинской практике [45], общая система метаболизма создает предпосылки к лекарственным взаимодействиям. На сегодняшний день для гена *CYP2C9* выявлено более 20 полиморфизмов [41]. Аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодонах Arg144Cys и Ile359Leu соответственно, и приводят к снижению скорости биотрансформации и выведения варфарина, а значит, повышению его концентрации в плазме. У носителей «дикого» типа *CYP2C9*1* скорость метаболизма препарата является стандартной, а при наличии вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* активность фермента может быть снижена до 90%. Таким образом, носители *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* — это «медленные метаболизаторы», которым необходима более низкая доза варфарина, по сравнению с носителями *CYP2C9*1*.

В феврале 2004 г. были опубликованы данные по идентификации гена, кодирующего субъединицу 1 (C1) витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса (*VKORC1*) [46], которая необходима для активации витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X факторы).

Полиморфизм C1173T *VKORC1* приводит к снижению активности фермента и ассоциирован с повышенной (до 43% в сравнении с нормальной гомозиготой) чувствительностью пациентов к варфарину. Так, в одном из исследований показано, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, при генотипе СТ — 4,8 мг/сут, при генотипе ТТ — 3,5 мг/сут [42]. Приблизительно 45% европейцев имеют Т-аллель, а значит, большую чувствительность к варфарину и повышенный риск гипокоагуляции [45]. У носителей генотипа AA *VKORC1* (G3673A) также чаще отмечается развитие тяжелой гипокоагуляции при меньшей величине поддерживающей дозы варфарина [12].

Варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* являются наиболее распространенными среди европеоидов с частотой 10–14 и 8–10% соответственно по сравнению с 1–2 и около 0% у азиатов или 0,5–1 и 1% у африканцев [45]. В обзоре, опубликованном в 2009 г., продемонстрирована частота встречаемости полиморфизмов *VKORC1* у афроамериканцев — 10,6% и у европейских американцев — 35% [45]. Этнические различия имеют клиническое значение: так, *VKORC1* и *CYP2C9* объясняют от 40 до 50% изменчивости дозы варфарина у лиц европейского происхождения, их воздействие менее заметно у азиатов, африканцев и латиноамериканцев [45].

Этнические различия имеют клиническое значение: так, *VKORC1* и *CYP2C9* объясняют от 40 до 50% изменчивости дозы варфарина у лиц европейского происхождения, их воздействие менее заметно у азиатов, африканцев и латиноамериканцев [45].

К 2015 г. на базе Центра персонализированной медицины (Москва) проведено фармакогенетическое тестирование *CYP2C9* и *VKORC1* у 139 пациентов. Выявлено наличие *CYP2C9*2* у 15,3%, *CYP2C9*3* — у 9,6% [45]. У кавказцев *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* присутствуют в 8–19 и 6–10% случаев соответственно [45]. Частота «медленного» полиморфного маркера *CYP2C9*3* у армян Ставропольского края составляет 15,8%, что значимо больше по сравнению со славянами (6,3%) и карачаевцами (10%), а распространенность *CYP2C9*2* у славян (15,1%) и армян (11,8%) больше по сравнению с карачаевцами (2,9%) [47]. В исследовании генетического полиморфизма генов метаболизма варфарина у жителей Якутии их распространенность оказалась сопоставима с азиатской популяцией [48]. Частота аллельных вариантов гена *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга составила 82,66% (*CYP2C9*1*), 11,11% (*CYP2C9*2*) и 6,32% (*CYP2C9*3*) и соответствует таковой в европейских популяциях [49].

У жителей Кузбасса было показано отклонение от равновесия Харди–Вайнберга для гена *CYP2C9* вследствие избытка гетерозигот и отсутствия гомозигот по мутантному аллелю [50]. В исследовании, проведенном в Самаре, выявлено 18% носителей *CYP2C9*2* и 13% носителей *CYP2C9*3*. Распределение полиморфизма *VKORC1* C1173T носило следующий характер: CC — 28%, CT — 54%, TT — 18%; *VKORC1* G3730A: GG — 38%, GA — 52%, AA — 10% [51]. Исследование, проведенное в Челябинске, позволило выявить аллель *CYP2C9*3* у 15,9% обследованных, а полиморфный аллель *CYP2C9*2* — у 22,2% [52].

В другом российском исследовании показаны преимущества фармакогенетического подхода, которые проявились большей скоростью достижения целевых значений МНО и уменьшением частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции на начальном этапе лечения [53], а клинико-экономический анализ выявил снижение затрат на оказание медицинской помощи. К тому же за последние годы в России двукратно увеличилось количество лабораторий, выполняющих фармакогенетическое тестирование, и снизилась его стоимость (с 6018 до 2395 руб.) [54].

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США рекомендовало исследование полиморфизма *CYP2C9* наряду с полиморфизмом *VKORC1* в число желательных перед началом терапией варфарином [42].

Однако, по результатам метаанализа J. Lindh и соавт., не выявлено снижения частоты развития геморрагических осложнений при подборе, выполненном с учетом генетических особенностей, дозы варфарина [55]. Также не удалось спрогнозировать амплитуду колебаний МНО в процессе определения дозы лишь на основании фармакогенетики, что делает необходимым при планировании дальнейших исследований обращать особое внимание на комбинированное влияние генетических и клинических факторов [41].

Следует помнить, что генотипирование не исключает необходимости титрования дозы и контроля МНО. Доза пересматривается при изменении таких факторов, как диета, лекарства, печеночная или почечная недостаточность. Следует учитывать и другие факторы у пациентов, когда реальная доза значимо отличается от рассчитанной: так, в исследовании J. Schwartz и соавт. [56] показано, что у пожилых пациентов подобранная доза варфарина значимо отличается от рассчитанной по генетическому тестированию. Некоторые авторы в ряде случаев рекомендуют на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* не регулировать дозу варфарина, а вовсе отказаться от его приема и использовать ПОАК [42].

Сегодня сложно говорить о преимуществах и/или недостатках использования фармакогенетического тестирования с точки зрения фармакоэкономики, т.к. для оценки фармакоэкономических аспектов внедрения фармакогенетики в ежедневную практику врача-клинициста необходимо проведение крупных отечественных исследований. Несмотря на то, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время не нашло широкого распространения в рутинной клинической практике, поиск характеристик, позволяющих отобрать пациентов наибольшего риска реализации генетически обусловленных рисков терапии варфарином, продолжается. Так, отдельные авторы, выявив большую распространенность наиболее медленного варианта *CYP2C9*3* в этнической группе армян, предлагают генотипировать именно эту часть

населения Ставрополя [47]. Другими исследователями высказывается мысль о необходимости анализа МНО на третий день терапии варфарином, что по быстрым темпам насыщения позволит выделить группу с наибольшим риском наличия значимых полиморфизмов, а значит, высокой целесообразностью фармакогенетического исследования [12]. А. Мельник [42] показал, что проведение генотипирования может быть полезно у пациентов с повышенными рисками кровотечений и у пожилых. Некоторые авторы декларируют, что чем больше у человека ненаследственных детерминантов чувствительности к варфарину, тем менее эффективным становится генетическое тестирование [6].

Учитывая, что стандартно рекомендуемая нагрузочная доза варфарина 5 мг может оказаться гораздо выше дозы, требуемой пациенту-носителю полиморфных аллелей [12] целесообразно снижать стартовую дозу при неизвестном генетическом статусе.

Алиментарные факторы, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином

Активность варфарина, антагониста витамина К, зависит от содержания витамина К в пище. Витамин К₁ поступает преимущественно с продуктами растительного происхождения, а витамин К₂ синтезируется в тонком отделе кишечника микроорганизмами и содержится в продуктах животного происхождения [57]. Потребление большого количества витамина К с пищей может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина, в то время как его сниженное потребление способно усиливать действие препарата. Суточное поступление витамина К может варьировать, что приведет к колебаниям МНО у пациентов, принимающих варфарин. Для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении антикоагулянтов непрямого действия необходимо ежедневное поступление с пищей стабильного количества витамина К, что обеспечивается стереотипностью питания.

Влияние пищи на активность варфарина определяется не только уровнем потребления витамина К, но и наличием общей системы метаболизма. Как правило, это характерно для лекарственных растений и биологически активных добавок, имеющих большую популярность среди населения. Метаболизм варфарина происходит при участии изоферментов цитохрома P450, а именно 2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2, ведущим из которых является *CYP2C9*. Продукты, ингибирующие эту систему (клюквенный сок, этанол), усиливают действие варфарина, удлиняя период его полувыведения, а стимулирующие активность *CYP2C9* продукты (зверобой продырявленный) оказывают обратное действие [58]. Очевидно, что у лиц с полиморфизмами *CYP2C9* риск подобных взаимодействий выше, однако нами не обнаружено исследований, оценивающих алиментарные и генетические факторы риска варфаринотерапии в совокупности.

Третьим механизмом алиментарных влияний на терапию варфарином является усиление его действия путем синергизма — наличия у растений собственной антиромбоцитарной активности (ромашка крупная, гинкго билоба, чеснок, женьшень, солодка и др.) или содержания природных кумаринов (люцерна, дягиль, анисовое семя, арника, сельдерей, ромашка лекарственная, пажитник, конский каштан, красный клевер) [59].

Таким образом, не оставляет сомнения тот факт, что варфарин является лекарственным препаратом высокой вероятности взаимодействия с алиментарными факторами. Несмотря на то, что проблема влияния пищевых продуктов на метаболизм варфарина изучается достаточно длительное время, нужно признать, что ее нельзя назвать полностью решенной. В реальной клинической практике довольно сложно достоверно оценить все риски взаимодействий варфарина и обусловленные этим последствия. В качестве возможных путей решения означенной проблемы могут выступать разработка опросников пищевых предпочтений или более трудоемкий тщательный сбор пищевого анамнеза. Для предотвращения развития возможных осложнений необходимо регулярно контролировать МНО с учащением в межсезонный период, когда меняется характер употребляемых продуктов.

Заключение

Подводя итог оценки особенностей современной антикоагулянтной терапии у больных ФП, отметим, что очевидны ее достижения, в первую очередь за счет появления принципиально новой группы препаратов — ПОАК. Вместе с тем данные препараты при несомненных весомых достоинствах с учетом их включения в клинические рекомендации в качестве приоритетных имеют существенный для реальной клинической практики контраргумент — стоимость. При этом очевидно, что выбор столь важной составляющей терапии ФП, как антикоагуляция, не может основываться исключительно на финансовой способности пациента.

В то же время для пациентов с потенциальной достаточной эффективностью и безопасностью терапии

варфарином требуется поиск факторов, повышающих качество лечения. Результаты настоящего обзора свидетельствуют, что в первую очередь к таким факторам могут быть отнесены индивидуально оцениваемые генетические и алиментарные, а также приверженность к терапии. На основании такой оценки вероятно выделение группы лиц с возможностью качественной варфаринотерапии, а также пациентов высокого риска терапии варфарином, нуждающихся в ПОАК как антикоагулянтах первого выбора. Поиску и количественной оценке таких факторов целесообразно посвятить дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация настоящей статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Скирденко Ю.П. — постановка цели, формирование структуры и глав обзора, информационный поиск, окончательное редактирование текста; Николаев Н.А. — постановка цели, информационный поиск, подготовка текста и редактирование; Ливзан М.А. — информационный поиск, подготовка текста, редактирование; Ершов А.В. — информационный поиск, подготовка текста, редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий.* Клинические рекомендации [интернет]. / Под ред. акад. А.Ш. Ревишвили. — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ); 2018. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii.* Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Ed by Revishvili ASH. Vserossiiskoe Nauchnoe Obshchestvo specialistov po klinicheskoi jelektrofiziologii, Aritmologii i jelektrokardioestimuljacii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim Kardiologicheskim obshhestvom (RKO) i Associacii serdechno-sosudistykh hirurgov Rossii (ASSH); 2018. (In Russ.)] Доступно по: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/. Ссылка активна на 15.03.2019.
2. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Анализ последних международных клинических исследований по фибрилляции предсердий: тенденции и перспективы // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* — 2015. — Т.3 — №8 — С. 11–17. [Mardanov BU, Korneeva MN, Ahmedova EB. Analysis of latest international guidelines for atrial fibrillation: trends and perspectives. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdca i sosudistykh zabolevanii.* 2015;3(8):11–17. (In Russ.)]
3. ESC [Internet]. Guidelines for the management of atrial fibrillation [2016 August 27]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
4. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения) // *Атеротромбоз.* — 2017. — №2 — С. 115–130. [Kropacheva ES, Zemljanskaja OA, Dobvol'skii AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders. (Results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherothrombosis J.* 2017;(2):115–130. (In Russ.)] doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130.
5. Канорский С.Г. Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий — путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2017. — Т.13. — №5 — С. 684–692. [Kanorskii SG. Adherence to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — the way to solve the problem of efficacy and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy Cardiology.* 2017;13(5):684–692. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692.
6. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2017. — Т.13. — №5 — С. 699–705. [Marceevich SJu, Lukina JuV. Warfarin and its importance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effective-

- ness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2017;13(5):699–705. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
7. Fihn SD, McDommel M, Matin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):511–520. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005.
 8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
 9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 10. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J, et al. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 11. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*. 2012;163(1):13–19. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.
 12. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина // *Атеротромбоз*. — 2015. — №1 — С. 74–86. [Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. Bystrye tempy насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Modernizacija algoritma podbora dozy varfarina. *Atherothrombosis J*. 2015;(1):74–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2015-1-74-86.
 13. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: the GLORIA-AF registry, phase II. *Am J Med*. 2015;128(12):1306–1313. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013.
 14. Моисеев С.В. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №2 — С. 220–226. [Moiseev SV. The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2016;12(2):220–226. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226.
 15. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199–267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
 16. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114–1130. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
 17. Рудакова А.В. Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №3 — С. 267–271. [Rudakova AV. Analysis of the influence of thromboembolic complications prevention with oral anticoagulants on budget in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2015;11(3):267–271. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-267-271.
 18. Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Мониторинг розничных продаж пероральных антикоагулянтных препаратов в г. Волгограде // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2016. — Т.4. — №1 — С. 205. [Gorbatenko VS, Shatalova OV, Maslakov AS. Retail sales monitoring of oral anticoagulants in Volgograd. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;4(1):205. (In Russ.) doi: 10.30809/phe.1.2016.23.
 19. Козьякин В.В., Исакова Е.В. Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов малого городского поселения // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т.44. — №3 — С. 287–294. [Kozjakin VV, Isakova EV. Modifiable risk factors of the stroke in patients of a small town. *Al'manah klinicheskoi mediciny*. 2016;44(3):287–294. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-287-294.
 20. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen Ch, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013;3:1–9. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
 21. Huisman MV, Ma Ch, Diener H-Ch, et al. O215 Results of the 1st phase of the international GLORIA AF registry program: regional treatment differences before the era of novel anticoagulants. *Global Heart*. 2014;9(1):e60. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.03.1420.
 22. Rincon LM, Darius H, De Caterina R, et al. Trends in anti-thrombotic management of atrial fibrillation after the last update of ESC guidelines: follow-up data from the PREFER in AF registry [Internet]. PREFER in AF abstract P6266 for ESC Congress; 2014. Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2014/Poster-session-7-Embolic-risks-in-atrial-fibrillation/105422-trends-in-antithrombotic-management-of-atrial-fibrillation-after-the-last-update-of-esc-guidelines-follow-up-data-from-the-prefer-in-af-registry>.
 23. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №4 — С. 366–377. [Luk'janov MM, Bojcov SA, Jakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, recvasa). *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2014;10(4):366–377. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
 24. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ анти-тромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №2 — С. 174–177. [Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in inpatients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiology study). *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2014;10(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
 25. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Каковы реалии назначения и контроля анти-тромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // *Кардиология*. — 2015. — Т.55. — №6 — С. 34–39. [Linchak RM, Kompaniec OG, Nedbajkin AM, et al. What are the realities of prescription and control of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Kardiologija*. 2015;55(6):34–39. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2015.6.34-39.
 26. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №2 — С. 116–123. [Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(2):116–123. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.

27. Montalescot G. Adherence and persistence to apixaban treatment in patients with non valvular atrial fibrillation is high and similar with standard of care patient education or with an additional educational program: the randomized AEGEAN Study. *Circulation*. 2016;134:A18842.
28. Suh DC, Choi JC, Schein J, et al. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(7):761–771. doi: 10.1185/03007995.2013.795142.
29. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1317–1325. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
30. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810–817. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
31. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2461–2469. doi: 10.1185/03007995.2014.933577.
32. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.00307.
33. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):329–338. doi: 10.1007/s00228-015-1983-z.
34. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1319–1329. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.
35. Al-Khalili F, Lindström S, Majeed A. Discontinuation rates in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are mainly related to drug specific side effects and bleeding. *Eur Heart J*. 2015;36(1):242.
36. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №6 — С. 625–630. [Marcevic SJu, Navasardjan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(6):625–630. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630.
37. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):236. doi: 10.1186/s12872-017-0671-6.
38. Collings SL, Lefèvre C, Johnson ME, et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: a cohort study using primary care data in Germany. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185642. doi: 10.1371/journal.pone.0185642.
39. Clarksmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74037. doi: 10.1371/journal.pone.0074037.
40. Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., и др. Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №2 — С. 196–203. [Skirdenko YuP, Shustov AV, Zherebilov VV, et al. Atrial fibrillation: current problems and prospects of medical care, treatment and prevention. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(2):196–203. (In Russ).] doi: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203.
41. Долгова Е.Л., Шварц Ю.Г. Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. — 2015. — Т.14. — №1 — С. 45–49. [Dolgova EL, Shvarc JuG. Pharmacogenetic and clinical factors in adjusting the therapeutic dose of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Russian Heart Journal*. 2015;14(1):45–49. (In Russ).]
42. Мельник А.А. Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином // *Украинский кардиологический журнал*. — 2017. — №5 — С. 99–104. [Mel'nik AA. Pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing. *Ukrainian Cardiology J*. 2017;(5):99–104. (In Russ).]
43. Дерюгин М.В., Задворьев С.Ф. Клиническая оценка влияния наследственных и ненаследственных факторов на индивидуальную дозу варфарина у принимающих его пациентов // *Вестник СПбГУ*. — 2015. — №3 — С. 24–35. [Derjugin MV, Zadvor'ev SF. Clinical evaluation of the influence of hereditary and non-hereditary factors on individual warfarin dose in warfarin treated patients. *Vestnik SPbSU*. 2015;(3):24–35. (In Russ).]
44. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 2009;113(4):784–792. doi: 10.1182/blood-2008-04-149070.
45. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *Med Life*. 2015;8(2):171–175.
46. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427:537–541. doi: 10.1038/nature02214.
47. Царукян А.А., Батурич В.А. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2012. — Т.133. — №4 — С. 181–183. [Carukjan AA, Baturin VA. Genetic polymorphism of the isoenzymes of cytochrome cyp2c9 in the ethnic groups from the stavropol region. *Kuban scientific medical bulletin*. 2012;133(4):181–183. (In Russ).]
48. Vasilyev FF, Danilova DA, Kaimonov VS, et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Res Pharm Sci*. 2016;11(3):259–264.
49. 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. — Т.50. — №6 — С. 47–50. [Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Russian Journal Cardiology*. 2004;5(6):47–50. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
50. Гончарова И.А., Горбунова Е.В., Голубенко М.В., и др. Полиморфизм генов VKORC1 и CYP2C9 у больных с протезированными клапанами сердца Кузбасса // *Медицинская генетика*. — 2013. — Т.12 — №12 — С. 42–47. [Goncharova IA, Gorbunova EV, Golubenko MV, et al. Polymorphism of VKORC1 and CYP2C9 genes in patients with cardiac valve prostheses. *Medical Genetics*. 2013;12(12):42–47. (In Russ).]
51. Рубаненко А.О., Шукин Ю.В. Генетические полиморфизмы CYP2C9, VKORC1 и дозирование варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Наука и инновации в медицине*. — 2016. — №4 — С. 18–22. [Rubanenko AO, Shhukin JuV. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 2c9, vitamin k epoxide-reductase subunit 1 and warfarin dosing in

- patients with permanent atrial fibrillation. *Science Innovations Medicine*. 2016;(4):18–22. (In Russ.)]
52. Барышева В.О., Кетова Г.Г. Анализ распространенности генотипов по данным фармакогенетического тестирования // *Современные проблемы науки и образования (электронный журнал)*. — 2016. — №4. [Barysheva VO, Ketova GG. Analysis of the prevalence of genotypes according to pharmacogenetic testing. *Modern Problems Science Education (elektronnyi zhurnal)*. 2016;(4). (In Russ.)] Доступно по: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24964>. Ссылка активна на 26.03.2019.
 53. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. — 2017. — №1 — С. 61–68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adrijanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;(1):61–68. (In Russ.)] doi: 10.26442/2075-1753_2017.19.1.61-68.
 54. Сычев Д.А., Кутузона Л.С., Васькова Л.Б. Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России? // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2016. — №1 — С. 24–28. [Sychev DA, Kutuzona LS, Vas'kova LB. Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia? *Pharmacokinetics Pharmacodynamics*. 2016;(1):24–28. (In Russ.)]
 55. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;65(4):365–75.
 56. Schwartz JB, Kane L, Moore K, Wu AH. Failure of pharmacogenetic-based dosing algorithms to identify older patients requiring low daily doses of warfarin. *JAMA*. 2011;12(9):633–638. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.006.
 57. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом К-зависимых факторов свертывания крови: патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // *Гематология и трансфузиология*. — 2012. — №2 — С. 7–21. [Galstjan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin k-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Hematology Transfusiology*. 2012;(2):7–21. (In Russ.)]
 58. Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):9–18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038.
 59. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie Nawaf K, et al. Evaluation of knowledge of health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):229–233. doi: 10.12669/pjms.321.8902.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скирденко Юлия Петровна, д.м.н. [Yuliya P. Skirdenko, MD, PhD],

Адрес: 644024, Омск, ул. Лермонтова, д. 41, тел.: +7 (3812) 53-42-61, e-mail: julija-loseval@yandex.ru, SPIN-код: 6719-2581, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., профессор [Nikolay A. Nikolaev, MD, PhD, Professor];

e-mail: niknik.67@mail.ru, SPIN-код: 8807-9519, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., доцент [Maria A. Livzan, MD, PhD]; e-mail: mlivzan@ya.ru, SPIN-код: 1961-4082,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Ершов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор [Anton V. Ershov, MD, PhD, Professor]; e-mail: salavatprof@mail.ru,

SPIN-код: 2059-3248, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

А.И. Глухов^{1, 2}, Д.А. Сивохин¹, Д.А. Серяк¹, Т.С. Родионова¹, М.И. Камынина¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Онколитические вирусы как иммунотерапевтические агенты в лечении злокачественных новообразований

Онколитические вирусы представляют собой стремительно развивающийся класс терапевтических агентов для борьбы со злокачественными новообразованиями, которые позволяют эффективно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, оставляя интактными здоровые ткани. Многие вирусы обладают естественной противоопухолевой активностью, вызывая цитоллиз раковых клеток за счет прямого патогенного действия. Однако наряду с неиммуногенной клеточной гибелью онколитические вирусы способны индуцировать иммуногенные формы клеточной смерти (иммуногенный апоптоз, пироптоз и др.), сопровождающиеся высвобождением из опухолевых клеток DAMPs (молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением) и TAAs (опухольассоциированных антигенов), что приводит к активации адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. Естественная активация иммунитета в результате вирусной инфекции оказывается, однако, недостаточно эффективной для уничтожения опухоли, что может быть решено путем создания генно-модифицированных штаммов различных вирусов, в которые встраиваются иммуностимулирующие трансгены: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкины (IL2, IL15, IL12), TAA или костимулирующие лиганды (CD), а также используется подход «prime-boost», что дополнительно повышает безопасность и эффективность онколитической виротерапии. Предварительные результаты рандомизированных клинических испытаний рекомбинантных онколитических вирусов с повышенной иммуногенностью подтверждают их эффективность, однако для создания полноценных препаратов для онкотерапии на основе онколитических вирусов требуется дальнейшая оптимизация этих подходов.

Ключевые слова: онколитические вирусы, онколитическая виротерапия, иммунотерапия, опухольассоциированные антигены.

(Для цитирования: Глухов А.И., Сивохин Д.А., Серяк Д.А., Родионова Т.С., Камынина М.И. Онколитические вирусы как иммунотерапевтические агенты в лечении злокачественных новообразований. Вестник РАМН. 2019;74(2):108–117. doi: 10.15690/vramn1091)

108

Введение

Вирусный онколиз представляет собой принципиально новый метод лечения злокачественных новообразований.

Способностью размножаться преимущественно в злокачественно трансформированных клетках обладает ряд природных вирусов, ослабленные штаммы которых непатогенны для людей. Доклинические и клинические исследования онколитических вирусов — инфекционных

агентов, способных вызывать избирательную гибель опухолевых клеток, — уже показали высокую эффективность в лечении ряда онкологических заболеваний при сравнительно малой токсичности [1].

Однако более перспективным является использование онколитических вирусов как платформы для иммунотерапии злокачественных новообразований. Так, в настоящее время созданы рекомбинантные штаммы онколитических вирусов с целью повышения их онкоселективности и иммуногенности [2].

A.I. Glukhov^{1, 2}, D.A. Sivokhin¹, D.A. Seriak¹, T.S. Rodionova¹, M.I. Kamynina¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Oncolytic Viruses As Immunotherapeutic Agents for the Treatment of Malignant Tumors

Oncolytic viruses (OVs) are novel and rapidly developing class of therapeutic agents for combating cancer, which can effectively infect and destroy tumor cells, leaving healthy tissues intact. Many viruses have a natural antitumor activity which causes cytolysis of cancer cells due to direct pathogenic action. Along with non-immunogenic cell death, oncolytic viruses have been shown to be capable of inducing immunogenic cancer cell death (necrosis, pyroptosis, etc.) accompanied by the release of OV-lysed tumor-associated antigens (TAAs). Releasing DAMPs and TAAs, in its turn, leads to the activation of adaptive antitumor immunity. In order to further enhance the antitumor immunity, OVs have been armed with immunostimulatory transgenes such as granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), type I interferons, interleukins (IL-2, IL12, IL15), costimulatory ligands (CD40, CD80), tumor antigens («prime-boost» vaccination), which further enhances the safety and effectiveness of oncolytic virotherapy. Preliminary results of randomized clinical trials of different approaches of oncolytic virotherapies in combination with immunotherapy confirm their high efficacy. However, there are some drawbacks, which necessitates their further study.

Key words: oncolytic viruses, oncolytic virotherapy, immunotherapy, tumour-associated antigen.

(For citation: Glukhov AI, Sivokhin DA, Seriak DA, Rodionova TS, Kamynina MI. Oncolytic viruses as immunotherapeutic agents for the treatment of malignant tumors. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(2):108–117. doi: 10.15690/vramn1091)

Еще в начале XX в. впервые было замечено, что вирусные инфекции могут вызывать ремиссию онкологических заболеваний [1, 3]. Одним из первых вирусов, с которым было проведено доклиническое исследование на животных моделях, стал вирус дальневосточного энцефалита. Результатом исследования было полное уничтожение опухолевых клеток, но вирусная инфекция вызвала тяжелые побочные эффекты [4].

Первое успешное применение онколитической виротерапии было связано с послеоперационным применением вируса болезни Ньюкасла, при этом удалось стимулировать многолетнюю ремиссию заболевания у пациентов со II стадией злокачественной меланомы [5].

С 1950 по 1980 г. исследования в этой области проводились на природных штаммах вирусов, в первую очередь на вирусе герпеса [3], но темпы развития онковиротерапии в эти годы были замедлены ввиду неполного понимания осложнений и отсутствия терапевтического эффекта у многих пациентов из-за развития противовирусного иммунитета. Настоящий прорыв в области виротерапии опухолей связан с развитием генной инженерии и созданием рекомбинантных вирусов, способных не только более избирательно уничтожать раковые клетки, но и стимулировать собственный противоопухолевый иммунитет.

В 1981 г. был создан первый рекомбинантный штамм вируса на основе вируса герпеса HSV-1. В нем были удалены гены, отвечающие за презентацию антигенов в главном комплексе гистосовместимости и поддерживающие распространение вируса в здоровых клетках [6].

Первым онколитическим вирусом, одобренным в клинической практике, стал ослабленный штамм вируса ЕСНО 7-го типа. Препарат на основе этого вируса под названием Rigriv для адьювантного лечения меланомы путем внутримышечного введения применяется с 2004 г. в Латвии [7]. Однако отсутствие регистрации в Европейском агентстве лекарственных средств и крупных рандомизированных исследований данного препарата не дают возможности в настоящее время объективно оценить его эффективность.

В 2006 г. в Китае был официально разрешен к применению в клинической практике новый препарат Oncogine (H101), созданный на основе генетически модифицированного аденовируса, разработанного для лечения рака пищевода, шеи и головы [1, 3]. Однако он так же не получил широкого применения.

Наиболее современный препарат Talimogene laherparepvec (T-Vec), представляющий собой модифицированный вирус простого герпеса человека 1-го типа (HSV-1), был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. для лечения метастатической меланомы [8]. Более подробно о нем будет сказано ниже.

В 2018 г. нобелевская премия присуждена ученым Тасуку Хондзэ и Джеймсу Эллисону за открытие онкотерапии путем ингибирования иммунных контрольных точек, к которым относятся белки PDL-1 (programmed cell death ligand 1), экспрессирующийся в опухоли, и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), образующийся на поверхности Т-клеток. Данные белки подавляют активность иммунной системы организма, ингибируя пролиферацию и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов [9]. На основании этих исследований в 2011 г. было одобрен препарат для лечения меланомы Ипилимумаб — антитело, блокирующее CTLA-4. Позднее, в 2014 г., появился Ниволумаб, предназначенный

для борьбы с меланомой, раком легкого, почки и рядом других онкопатологий.

В течение 10 лет количество клинических исследований с использованием генетически модифицированных онколитических вирусов резко возросло, однако за последние 4 года не наблюдалось появления новых действующих препаратов, что, вероятно, связано с процессом накопления научных знаний в молекулярной генетике опухолей и онкоиммунологии. В будущем, возможно, именно комбинации молекулярно-генетических и иммунологических подходов в лечении онкологических заболеваний приведет к повышению эффективности онколитической виротерапии.

В данном обзоре мы приводим все известные механизмы действия онколитических вирусов и эффективность применения их диких штаммов, а также все последние клинически значимые достижения использования онколитических вирусов как самостоятельного методологического подхода к лечению при усилении иммуногенности модифицированных онколитических вирусов.

При подготовке статьи был выполнен анализ релевантных статей в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, опубликованных в период с 2012 по 2018 г., а также клинических исследований в реестре ClinicalTrials.gov. с использованием тематических рубрик и ключевых слов «oncolytic viruses», «viral oncolysis», «virotherapy», «oncolytic immunotherapy». Исключением из обзора были исследования, в которых использовались химиотерапевтические препараты отдельно или совместно с онколитическими вирусами.

Механизмы селективности действия онколитических вирусов

Вирусы, обладающие естественными онколитическими свойствами, используют неисправные противовирусные пути или специальные белки, экспрессирующиеся в опухолевых клетках, для избирательного размножения в клетках опухоли. Модифицированные вирусы содержат гены, повышающие их тропизм к опухолевым клеткам и репликацию в них.

Существует несколько подходов для создания опухолевой селективности генетически модифицированных онколитических вирусов. Например, в 85% опухолевых клеток экспрессируется ген *hTERT*, кодирующий каталитическую субъединицу теломеразы человека. В результате встраивания в геном вируса гена *E1*, который экспрессируется под действием данной субъединицы теломеразы, увеличивается активность онколитических вирусов только в опухолевых теломеразопозитивных клетках. В 2007 г. теломеразаспецифический репликационно-селективный аденовирус (TRAD) прошел I фазу испытаний, однако противоопухолевая активность исследовалась на небольшой выборке пациентов [10].

Одним из существенных препятствий к безопасности и эффективности системного лечения онкологических заболеваний является невозможность увеличения лечебной дозы онколитического вируса, в частности аденовируса, из-за его дозозависимой гепатотоксичности. Данное ограничение в терапевтической дозе может быть расширено благодаря изменению вирусного белка, отвечающего за связь с клеткой и за проникновение в нее [10]. Например, аденовирусный капсидный белок гексон, связанный с фактором X свертывания крови, был признан главным белком-активатором трансдукции

гепатоцитов [11]. В исследовании Е. Shashkova и соавт. [11] вводили пептид — акцептор биотина (BAP), состоящий из 75 аминокислот, в гипервариабельную цепь 5 (Ad5) гексона, что в последствии ослабляло его связь с фактором Х в 10 000 раз, уменьшало повреждение печени, позволяло направить большее количество онколитических вирусов к опухоли и увеличить терапевтическую дозу вируса в 10 раз. Известно, что в опухолевых клетках часто повышена активность RAS-зависимого сигнального пути. В связи с этим третий подход заключается в повышении эффективности репликации вируса путем создания измененного HSV-1 с экспрессией белка ICP4 (инфицированный клеточный белок-4, необходимый для репликации вируса), активация экспрессии которого находится под контролем транскрипционного фактора ELK, являющегося незаменимым участником RAS-пути. Таким образом, модифицированный HSV-1 преимущественно может размножаться в клетках с повышенным уровнем вышеупомянутого фактора транскрипции, что обеспечивает селективное воздействие вируса на опухолевые клетки [10].

Механизмы вирусного онколиза

Существуют различные механизмы вирусного онколиза, которые зависят от структуры вируса и закодированного в его геноме трансгена. Однако существуют общие

принципы, которые большинство онколитических вирусов использует для достижения противоопухолевого эффекта [12]. Онколиз, как правило, проходит в 2 стадии [13].

В первой фазе (прямой) происходит гибель опухолевой клетки за счет цитолитического действия вируса или за счет активации противовирусного иммунитета в ответ на внедрение патогена в опухолевые клетки [13]. Этот процесс сопровождается высвобождением сигналов, связанных с повреждением молекулярного паттерна (damage associated molecular patterns, DAMP), и пула опухолюассоциированных антигенов (tumor-associated antigens, TAAs) [14].

Вторая фаза (непрямая) связана с процессом кросс-праймирования и включает в себя индукцию как специфического, так и неспецифического противоопухолевого иммунитета [12], а именно распознавание сигнальных молекул (прежде всего TAAs) антигенпрезентирующими клетками (APC), которые представляют их в составе основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) I класса (MHC I) CD8+ Т-клеткам и в комплексе MHC II — CD4+ Т-хелперам в сочетании с костимулирующими молекулами и цитокинами, активирующими Т-клетки [14].

Таким образом, онколитические вирусы могут вызывать как иммуногенную, так и неиммуногенную гибель опухолевых клеток. Среди различных видов клеточной смерти, запускаемых онколитическими вирусами, — некроз, апоптоз, некроптоз, пироптоз и аутофагия (табл. 1).

110

Таблица 1. Виды клеточной гибели, запускаемые онколитическими вирусами

Вид клеточной гибели	Онколитический вирус, индуцирующий клеточную гибель	Механизм воздействия	Иммуногенный компонент	Источник
Апоптоз	Вирус герпетического стоматита (HSV)	Экспрессия IFN β	HMGB1, кальретикулин	[15, 16]
	Вирус Ньюкасла	Связывание с клеткой через гемагглютинин-нейраминидазу (HN)	TAAs, HMGB1, кальретикулин, белки теплового шока 70/90	[16–18]
	Аденовирус TNF α (IL2)	Использование неисправных сигнальных путей p16/Rb	TNF α и/или IL2 (в зависимости от оснащения)	[16, 19]
	Реовирус	Дефект РНК-зависимой протеинкиназы. Активация сигнального пути RAS или мутация белков-эффекторов, приводящая к снижению IFN-индуцированного противовирусного иммунного ответа. Дисфункция или делеция опухолевых генов-супрессоров (p53 и т.д.)	PAMPs	[16, 20, 21]
	Вирус кори	Проникает в клетку через взаимодействие с CD46 и сигнальную лимфоцитактивирующую молекулу (SLAM), через протеин F приводит к слиянию клеток и образованию синцития	HMGB1, CXCL10	[16, 18]
Аутофагия	Вирус Ньюкасла	Связывание с клеткой через гемагглютинин-нейраминидазу (HN)	HMGB1, кальретикулин, белки теплового шока 70/90	[16, 17, 20]
	Аденовирус	Использование неисправных сигнальных путей p16/Rb	TAAs, аденозинтрифосфат, кальретикулин, HMGB1, мочевая кислота	[16, 22]
	Реовирус	Дефект РНК-зависимой протеинкиназы. Активация сигнального пути RAS или мутация белков-эффекторов, приводящая к снижению IFN-индуцированного противовирусного иммунного ответа. Дисфункция или делеция опухолевых генов-супрессоров (p53 и т.д.)	PAMPs	[16, 20, 21]

Таблица 1. Виды клеточной гибели, запускаемые онколитическими вирусами (Окончание)

Вид клеточной гибели	Онколитический вирус, индуцирующий клеточную гибель	Механизм воздействия	Иммуногенный компонент	Источник
	Герпес-вирус человека 2-го типа	Активация РНК-зависимой протеинкиназы и фосфорилирование эукариотического инициального трансляционного фактора (elf-2)	Беклин-1/H11/ регуляция белка теплового шока B8, расщепление каспаз 3/7, каспазы 1, TNF α и CD11b	[16, 18]
Пироптоз	Герпес-вирус человека 2-го типа	Активация РНК-зависимой протеинкиназы и фосфорилирование эукариотического инициального трансляционного фактора (elf-2)	Беклин-1/H11/ регуляция белка теплового шока B8, расщепление каспаз 3/7, каспазы 1, TNF α и CD11b	[16, 18, 23]
Некроптоз	Цитомегаловирус	Экспрессия ингибиторов RIP3, vIRA, которые блокируют некроз для уменьшения воспалительных реакций	Активные формы кислорода, RIP1/каспаза-8 комплекс	[24]
	Вирус кори (eGFP)	Проникает в клетку через взаимодействие с CD46 и сигнальную лимфоцитактивирующую молекулу (SLAM), через протеин F приводит к слиянию клеток и образованию синцития	IL6	[18, 20]
	Вирус Ньюкасла	Связывание с клеткой через гемагглютинин-нейраминидазу (HN)	TNF α и TRAIL	[16, 17, 25]
	Реовирус	Дефект РНК-зависимой протеинкиназы. Активация сигнального пути RAS или мутация белков-эффекторов, приводящая к снижению IFN-индуцированного противовирусного иммунного ответа. Дисфункция или делеция опухолевых генов-супрессоров (p53 и т.д.)	PAMPs	[18, 21]
Некроз	Аденовирус TNF α (IL2)	Использование неисправных сигнальных путей p16/Rb	TNF α и/или IL2 (в зависимости от оснащения)	[16, 19]
	HSV-1-GM-CSF (T-VEC)	Активация РНК-зависимой протеинкиназы и фосфорилирование эукариотического инициального трансляционного фактора (elf-2)	GM-CSF	[3, 16]
	Вирус кори	Проникает в клетку через взаимодействие с CD46 и сигнальную лимфоцитактивирующую молекулу (SLAM), через протеин F приводит к слиянию клеток и образованию синцития	HMGB1	[16, 18]

Апоптоз

Апоптоз в основном характеризуется потерей целостности митохондриальной мембраны, активацией каспаз и образованием апоптотических телец [24]. Появление фосфатидилсерина на наружной стороне клетки во время апоптоза облегчает удаление апоптотических тел фагоцитами без индукции воспаления [24]. Этот процесс обычно сопровождается высвобождением противовоспалительных цитокинов для минимизации побочного повреждения, что необходимо для нормального развития и гомеостаза тканей [24], поэтому апоптотическая гибель клеток считается неиммуногенной и невоспалительной по своей природе [26]. Однако по результатам недавних исследований было выявлено, что если обработать опухолевые клетки определенными цитостатиками [27], такими как антрациклины и препараты платины [24], то на их поверхности до начала апоптоза обнажаются кальретикулин и белки теплового шока [27].

Аналогичные процессы наблюдаются при действии онколитических вирусов на опухолевые клетки. Под их действием активируются процессы, связанные с транспортом кальретикулина (ecto-CRT) на поверхность клеточной

мембраны, который совместно с ERP57 участвует в транспорте белка MHC I для связывания антигена и последующего представления на клеточной поверхности с целью индукции иммуногенного апоптоза и последующего высвобождения жизненно важных DAMP для дальнейшего развития противоопухолевых иммунных ответов [26].

На более поздних стадиях иммуногенного апоптоза другие DAMP, такие как HMGB1, высвобождаются из погибающих раковых клеток и секретируются из активированных иммунных клеток [26], что также наблюдается при аутофагии и некрозе [20].

Одним из наиболее ярких примеров индукторов иммуногенного апоптоза является вирус болезни Ньюкасла — природный онколитический вирус, относящийся к роду *Avulavirus*, семейство *Paramyxoviridae*, известный также как птичий парамиксовирус 1-го типа [28]. Он избирательно реплицируется в человеческих опухолевых клетках, вызывает их иммуногенную клеточную гибель, не воздействуя на здоровые клетки. Такая селективность вируса доказана во многих научных экспериментах и обусловлена дефектами противовирусных и апоптотических сигнальных путей в раковых клетках [17].

Вирус болезни Ньюкасла способен индуцировать классический апоптоз благодаря связыванию фактора некроза опухоли с апоптоз-индуцирующим лигандом (белок TRAIL) и активации каспаз, что приводит к открытию пор митохондриальной мембраны и снижению ее потенциала. Однако такой физиологический апоптоз неиммуногенен. Вирус болезни Ньюкасла может самостоятельно вызывать иммуногенный апоптоз, некроз и аутофагию. При этом происходит остановка синтеза белка, транслокация кальретикулина и белков теплового шока на плазматическую мембрану, высвобождение провоспалительных цитокинов и перекрестное представление опухолесодержащих антигенов, тем самым активируется иммуногенный противоопухолевый ответ [17]. U. Ahmad и соавт. исследовали множество штаммов вируса болезни Ньюкасла, однако наиболее эффективным оказался штамм AF 2240, на котором были доказаны такие свойства, как ингибирование клеточной пролиферации раковых клеток и клеточная миграция рака молочной железы, а также показана его эффективность в отношении глиобластомы и лейкоза [28].

Терапия данным вирусом хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности, что отмечается во многих исследованиях [17, 29]. В испытаниях В. Кешелавы и др. [29] был использован вирус болезни Ньюкасла в качестве неоадьювантной терапии при внутрикожном введении в область передней наружной стенки с интервалами 7–10 дней в течение 2–4 нед в зависимости от стадии заболевания. В группе больных раком молочной железы I–IIIb стадии за 3 года наблюдений безрецидивная выживаемость составила 97,8%, общая выживаемость — 100%; в группе больных раком шейки матки I–IIIb стадии — 44,4 и 66,7% соответственно. В исследовании были доказаны противоопухолевая активность вируса болезни Ньюкасла (выраженный патоморфоз опухоли у 54,4% больных раком молочной железы) и иммуностимулирующее действие вируса (повышение уровней CD3, CD8 и CD19); также неоднократно указывалось на хорошую переносимость препарата и отсутствие влияния на сроки проведения хирургического лечения [29].

Поскольку рецепторы вируса болезни Ньюкасла экспрессируются на многих клетках, этот вирус потенциально может использоваться против широкого спектра опухолей [17].

Аутофагия

Аутофагия — процесс, при котором дефектные органеллы клеток устраняются с помощью лизосом. Исследования показали, что очищенные аутофагосомы могут функционировать как эффективные носители антигенов для перекрестной презентации [26], следовательно, аутофагия облегчает кросс-праймирование с целью получения ТАА-специфических или вирусспецифических CD8+ Т-клеток, что стимулирует обработку антигенов как для МНС II класса, так и для МНС I [20]. Кроме того, в процессе аутофагии клетки селективно выделяют DAMP, такие как аденозинтрифосфат (АТФ), HMGB1 и мочевую кислоту, что повышает иммуногенность опухоли [20]. Аутофагия способствует также поддержанию и функционированию нормальных гемопоэтических стволовых клеток и влияет на поляризацию Т-клеток, нацеливая различные их группы (в том числе регуляторные, T-regs) на определенные анатомические участки [27]. Таким образом, реакция на аутофагию меняется в зависимости от типа клеток и микроокружения опухоли [27].

Пироптоз

Пироптоз (или каспаза 1-зависимая клеточная гибель) характеризуется конденсацией хроматина и фрагментацией ДНК, набуханием мембраны, высвобождением мембранных везикул, разрывом мембраны и выходом DAMP из клеточной цитоплазмы [17, 26]. Это очень иммуногенная форма клеточной смерти, опосредованная активацией каспазы-1 и выделением провоспалительных цитокинов [26]. Пироптотические и некротические клетки выделяют АТФ более эффективно, чем апоптотические тельца. Однако и пироптотические, и апоптотические клетки активно индуцируют фагоцитоз макрофагами с использованием сигналов «съесть меня» и «найти». Цитолитические иммунные клетки, привлеченные онколитическими вирусами или другими агентами, вызывают гибель дополнительного числа опухолевых клеток, приводя к высвобождению DAMP, таких как HMGB1 [20].

Некроптоз

Некроптоз (или запрограммированный некроз) функционирует в качестве резервного механизма, позволяющего элиминировать инфицированные клетки, которые не могут пройти апоптоз [24]. Исследования показывают, что некроптоз возможен и в опухолевых клетках [20]. Было продемонстрировано, что запрограммированный некроз при вакцинировании онколитическими вирусами связан с образованием комплекса RIP1-киназа/каспазы-8 [24]. В регуляции некроптоза участвуют сигнальный путь RIP3 и ген *CYLD*, чей фермент непосредственно регулирует убиквитинирование RIP1 [20]. Особенности некротической гибели клеток, зависящих от RIP3, проявляются индукцией воспаления, улучшением представления антигена и эффективной защитой от патогена [24]. Несмотря на устойчивость некоторых видов рака к некроптозу из-за генетических и эпигенетических дефектов — это важный вид клеточной гибели для резистентных к апоптозу раков, вызываемый многими противоопухолевыми режимами [20]. Продемонстрировано, что высокоспецифичный ингибитор каспазы-8 vICA, кодируемый цитомегаловирусом, предопределяет RIP3-зависимый некроптоз, а ингибиторы апоптоза активируют TNFR-зависимый некроптоз у вакцинированных вирусом коровьей оспы мышей [24].

Некроз

Некроз характеризуется увеличением объема клеток, отеком органелл, разрывом плазматической мембраны и последующей потерей внутриклеточного содержимого, включая HMGB1 и АТФ [17, 26], а также сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha, TNF α) и других иммуномодулирующих медиаторов гибели клетки [24].

Полагают, что вирусный онколиз сложен и не может включать в себя только один вид клеточной смерти. Это отчасти связано с тем, что онколитические вирусы останавливают гибель клетки до тех пор, пока клеточные ресурсы не будут полностью использованы для максимального производства вирусного потомства [12]. Например, реовирус в дополнение к апоптозу также может вызывать аутофагию и запрограммированный некроз, что, возможно, зависит от кровеносных сосудов, иммунных клеток, сигнальных молекул, окружающих клетку [21].

Немодифицированный непатогенный штамм реовируса Dearing 3-го типа, известный как препарат Реолизин, уже был исследован в доклинических и клиниче-

ских (I и II фазах) испытаниях [30, 31]. И хотя препарат не был допущен ко второму этапу клинических исследований из-за отсутствия должной эффективности, тем не менее при его использовании путем внутривенного введения обнаружилась высокая способность к репликации реовируса при метастазах меланомы [31]. В опухолевых клетках нарушены сигнальные пути протеинкиназы R, что способствует выживаемости вируса. При участии рецептора эпидермального фактора роста вирус, проникая в клетку, активирует RAS-зависимый сигнальный путь, что позволяет ему инициировать трансляцию и репликацию.

В исследовании J. Carew и соавт. были обнаружены и другие механизмы действия данного вируса: он способен вызвать значительную индукцию ангиогенного хемокина CXCL10 вне зависимости от статуса RAS, а также снизить уровень экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF) — 1α и 2α , и ингибировать секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [32]. Повышение уровня CXCL10 при действии Реолизина позволило улучшить противоопухолевое действие сунитиниба, бевацизумаба и гемцитабина, что послужило основанием к проведению дальнейших исследований реовируса в комбинации с химиопрепаратами или моноклональными антителами [33, 34].

Онколитические вирусы, в дополнение к онколизу инфицированных клеток, могут опосредовать гибель неинфицированных раковых клеток с помощью косвенных механизмов, включая разрушение опухолевых кровеносных сосудов, усиление специфических противораковых иммунных реакций или через специфическую активность трансгенных белков в генетически модифицированных вирусах.

Стратегии усиления иммуногенности онколитических вирусов

Существует множество современных стратегий, позволяющих усилить способность онколитических вирусов стимулировать противоопухолевый иммунитет.

Встраивание в геном онколитических вирусов трансгена-иммуномодулятора

Главным подходом к повышению противоопухолевого иммунитета с помощью онколитических вирусов стало встраивание в их геном различных трансгенов-иммуномодуляторов. Например, были разработаны онколитические вирусы с такими трансгенами, как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон β , интерлейкины (interleukin, IL) 2, 15, 12, белки теплового шока [14], а также мембраносвязанные костимулирующие молекулы, такие как CD40 и CD80 [35]. Одним из самых эффективных подходов к увеличению иммунного ответа является оснащение вирусного вектора GM-CSF, который способен во много раз повысить цитотоксические иммунные реакции [10]. Эта стратегия была успешно применена при создании препарата T-Ves на основе вируса герпеса HSV-1 посредством внутриопухолевого введения для лечения метастатической меланомы. Эффективность T-Ves оказалась наиболее выраженной у пациентов со стадией IIIb, IIIc или IVM1a и у пациентов, не получавших ранее лечения, что несколько ограничивает применение данного препарата в клинической практике [8].

Другой препарат, JX-594 (pexastimogene devacirepvec, Pexa-Ves), состоит из онколитического вируса коровьей оспы с делецией генов тимидинкиназы и фактора роста [27], кодирующего GM-CSF [36]. Препарат продемонстрировал многообещающие результаты в I и II фазах клинических испытаний [27, 36], и в 2015 г. началась регистрация пациентов с распространенной стадией гепатоцеллюлярной карциномы для проведения испытаний фазы III [3]. Рандомизированное исследование фазы II показало увеличение медианы выживаемости для высоких доз по сравнению с низкими (14,1 против 6,7 мес соответственно) [37]. Преимуществом использования вируса осповакцины являются внутривенная стабильность для доставки, сильная цитотоксичность и обширный опыт безопасности в качестве живой вакцины [3]. Также для лечения гепатоцеллюлярной карциномы были проведены испытания Ib и II фазы осповакцины, в которой вирус экспрессировал трансгены (hGM-CSF, β -галактозидаза) в эндотелиальных клетках сосудов опухоли у людей. Исследования показали нарушение перфузии опухоли уже через 5 дней, при этом повреждений нормальных сосудов не наблюдалось [38].

Введение IL2 в качестве иммунотерапии одобрено FDA в 1985 г. Было обнаружено, что на фоне конститутивной экспрессии IL2 из онколитической вакцины происходит снижение специфического эффекта онколитических вирусов из-за уменьшения экспрессии вирусного гена в опухоли. При этом наблюдалось повышение общей активности вируса посредством экзогенной активирующей функции цитокина [39]. На данный момент перспективным является использование аденовируса, экспрессирующего IL2 и TNF α . Испытания, проводимые на животных моделях опухоли человека, показали сильную противоопухолевую эффективность данного вектора, увеличение уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов *in vivo*, а также увеличение пролиферации спленоцитов *ex vivo* при приемлемом профиле безопасности [19].

IL12 является мощным провоспалительным цитокином с антиангиогенной активностью. Когда он экспрессируется онколитическим вирусом простого герпеса, то уменьшает неоваскуляризацию и количество регуляторных Т-клеток опухоли (T-reg) и индуцирует развитие Т-клеточного иммунитета в модели стволовых клеток [2, 27]. Исследования вируса простого герпеса, экспрессирующего IL12, на моделях мышинного рака яичника и опухоли яичника человека продемонстрировали эффективный лизис новообразований и увеличение антигенспецифических CD8+ Т-клеток, что приводило к уменьшению внутриперитонеальных метастазов и улучшению выживаемости в мышинной модели [40]. Кроме того, вирус простого герпеса с трансгеном IL12 был испытан в доклинических испытаниях на животных моделях злокачественной глиомы, где подтвердил свою безопасность при внутривнутричерепной инокуляции, и в настоящий момент проходит клинические испытания фазы I у пациентов со злокачественной глиомой [41].

К средствам, уменьшающим сосудистую сеть опухоли, относится экспрессия антагониста CXCR4, являющегося рецептором хемокина CXCL12. Данный антагонист также приводит к накоплению эпителиальных и миелоидных клеток костного мозга и индуцирует противоопухолевые гуморальные реакции, формирующие устойчивость к рецидиву опухоли [2, 27]. Данный подход может оказывать значительное терапевтическое воздействие против первичного и метастатического рака молочной железы [42].

Не менее интересной является также возможность усилить кросс-презентацию опухолевых антигенов. В условиях клеточного стресса или некроза клетки продуцируют белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), которые функционируют как молекулярные шапероны, приводя к перекрестному представлению опухолевых пептидов в комплексе с молекулами МНС I [26, 43]. Онколитические вирусы, экспрессирующие различные HSP, включая HSP70, HSP90, HSF1 и фактор транскрипции теплового шока, были исследованы на моделях меланомы и колоректальной карциномы. Данные исследования показали, что для неoadъювантной иммунотерапии более эффективным является HSF1, чем гены других белков теплового шока [44]. Клиническое исследование I фазы показало, что вакцина H103, состоящая из онколитического аденовируса, экспрессирующего HSP70, при внутриопухолевом введении имеет хорошую эффективность и безопасность [45].

Одним из факторов, снижающих эффективность иммунотерапии в опухоли, является простагландин E2 (PGE2). Вирусные векторы, сконструированные для таргетного действия на PGE2, способствовали преодолению локальной иммуносупрессии и приводили к изменению иммунного статуса опухоли, что позволило увеличить действие противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [46].

Встраивание в геном онколитических вирусов опухоляссоциированного антигена

Несмотря на экспрессию раковыми клетками опухоляссоциированных антигенов, зачастую иммунная система к ним толерантна. Кроме того, микроокружение опухоли обладает иммуносупрессивными свойствами, что создает дополнительную защиту от иммунного ответа [43]. Для того чтобы вакцина была эффективной, она должна вызывать достаточно устойчивый и специфический иммунный ответ [47]. Для решения этой проблемы требуется включение опухолеспецифических антигенов в геном онколитического вируса с их дальнейшей экспрессией. В опытах на сингенных мышах было установлено, что при экспрессии TAA вирусом везикулярного стоматита (vesicular stomatitis virus, VSV) происходит индукция кросс-прайма TAA-специфического адаптивного T-клеточного ответа, в отличие от VSV, не экспрессирующего TAA в той же модели, который провоцировал только противовирусный ответ [13].

Вирус мараба, экспрессирующий меланомаассоциированный антиген допахромной таумеразы (MG1-hDCT), не показал увеличения выживаемости *in vivo*, а иммунологические анализы показали отсутствие DCT-специфических ответов CD8+ или CD4+ T-клеток [48]. Однако исследование вируса везикулярного стоматита, экспрессирующего тот же антиген (VSV-hDCT), показали активацию как CD4+, так и CD8+ DCT-специфические ответы T-клеток [49]. Авторы проведенных исследований указывают на эффективность MG1-hDCT и VSV-hDCT в качестве прайм-буст вакцинации, о которой будет упомянуто ниже.

Встраивание в геном онколитических вирусов костимулирующего лиганда

Стимулятором CD40 является лиганд CD40L, который быстро экспрессируется в стрессовых тканях и является одним из наиболее мощных активаторов дендритных клеток, вследствие чего происходит экспрессия молекул МНС I и II и продукция цитокинов, включая IL12, кото-

рый способствует индукции Th1 и блокирует активацию Th2 [50], а также увеличивает пролиферацию B- и NK-клеток [14]. CD40L эффективен при включении в AdV, но не VSV [1, 2, 27], так как VSV имеет высокий уровень VSV-ассоциированной иммуногенности, отвлекая иммунную систему от опухолевых антигенов [50].

Еще в 1998 г. было установлено, что экспрессия CD40L в раковых клетках при зараженности менее 1,5% опухолевых клеток увеличивает иммуногенность опухоли и выживаемость мышей с нейробластомой после внутриопухолевой инъекции ретровируса с трансгеном CD40L [51].

В апреле 2017 г. было закончено рандомизированное испытание аденовируса со встроенным геном CD40L (AdCD40L) фазы I/IIa у пациентов с метастатической меланомой. В ходе исследования было выявлено повышенные эффекторных T-клеток по сравнению с T-reg, а также одновременно с этим увеличилось количество рецепторов смерти TNFR1 и TRAIL-R2. Это показывает, что внутриопухолевая инъекция AdCD40L вызывает желаемые иммунные эффекты, которые коррелируют с длительностью выживаемости [52].

Прайм-буст вакцинация (prime-boost vaccination)

Одним из потенциальных препятствий для приведенных выше подходов является то, что во время виротерапии более иммуногенные вирусные эпитопы могут отвлекать иммунную систему от опухолеспецифических антигенов [13]. Такой процесс принято называть «иммунодоминантностью». Он возникает при введении большого количества вирусных пептидов, которые отвлекают антигенпрезентирующие клетки (APC) от TAA [43]. В этой ситуации используется подход «prime-boost»: два гетерологичных вектора со встроенным общим опухоляссоциированным антигеном вводят последовательно. Первый вектор (к примеру, аденовирусный) запускает первую линию TAA-специфичных CD8+ T-клеток, а второй вектор (VSV) применяется дольше, нежели первый, для увеличения количества CD8+ T-клеток до терапевтических уровней [53]. Данный подход позволяет сместить иммунную реакцию в сторону опухолевых антигенов и уменьшить репликацию в здоровых тканях, тем самым повышая эффективность и безопасность [24, 54]. Обнаружено, что при воздействии второго вектора (VSV) на модели мышинной меланомы B16-F10 дополнительно увеличиваются цитотоксическая функция, секреция цитокинов и количество эффекторных T-клеток, которые образуются в ответ на первое (аденовирусное) введение [55].

Эффективность подхода прайм-буст отмечается и в решении проблемы, связанной с регуляторными T-лимфоцитами, которые снижают количество антигенпрезентирующих клеток до их взаимодействия с T-клетками памяти. На той же модели мышинной меланомы (B16) было показано, что благодаря последовательному введению вируса везикулярного стоматита и вируса Мараба увеличивается кросс-презентация антигенов и провоцируется массовое вторичное распространение активированных CD8+ T-клеток, позволяя избежать элиминации антигенпрезентирующих клеток регуляторными T-лимфоцитами [56].

В 2014 г. J. Pol и соавт. [48] сравнили VSV и ослабленный штамм вируса Мараба — MG1 в качестве второго вектора. Опыты показали, что та же доза MG1-hDCT вызывала еще более сильный ответ иммунной системы. Помимо CD8+ T-клеток, MG1-hDCT

Таблица 2. Клинические исследования рекомбинантных онколитических вирусов с повышенной иммуногенностью

Трансен	Препарат на основе онколитических вирусов	Стадия	Источник
GM-CSF	T-VEC	Одобрено	NCT00769704
	Pexa-Vec (JX594)	III	NCT00554372
	CG0070	II/III	NCT01438112
	ONCOS-102	I	NCT01598129
IL2 и TNF α	TILT-123	Доклиническая	[20, 57]
IL12	M032-HSV-1	I	NCT02062827 [1]
	Ad5-yCD/mutTKSR39 rep-hIL12	I	NCT02555397
	AdIL12	I	NCT00072098
CXCL12/CXCR4	-	Доклиническая	[57]
HSP	Adel55-HSP70 Adel55-HSP90 Adel55-cHSF1	Доклиническая	[3]
	pNGVL4a-Sig/E7/HSP70 DNA vaccine	I	NCT00788164
ТАА	MG1-hDCT	Доклиническая	[48]
	VSV-hDCT	Доклиническая	[6, 57]
CD40	AdCD40L	I	NCT01455259 [52]
		I/II	NCT00891748
	Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L	I	NCT02140996
Prime-boost вакцинация	MG1-hDCT	Доклиническая	[48]
	MG1MA3 AdMA3	I/II	NCT02285816

также способствовал повышению системного CD4+ T-клеточного ответа после внутривенного введения. Эксперименты показали увеличение продолжительности жизни наблюдаемых животных, а полная ремиссия была достигнута в 21,4% случаев [48]. На данный момент проводится клиническое исследование фазы II с использованием векторов аденовируса и Марабы, экспрессирующих опухолюассоциированные антигены MAGE-A3 [36]. Релевантные клинические исследования перечисленных подходов онколитической иммунотерапии приведены в табл. 2.

Встраивание в геном онколитических вирусов ингибиторов контрольных точек иммунитета

В 2017 г. было проведено исследование фазы Ib комбинированного лечения меланомы при внутриопухолевом введении T-Vec и пембролизумаба (моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2), что привело к значительному повышению уровня CD8+ T-лимфоцитов, усилению экспрессии белка PDL1 и интерферона γ в опухоли. При этом отмечался значительный уровень подтвержденного объективного ответа, который составил 62%, полный показатель ответа — 33% по критериям иммунного ответа, а профиль токсичности не превышал показатели при монотерапии данными препаратами [57].

В связи с показанной эффективностью предыдущего исследования в настоящее время исследуется и альтернативный подход — создание онколитического вируса,

несущего ген ингибитора контрольных точек иммунитета, наличие которого, как предполагают ученые, сможет снизить токсичность, наблюдаемую при системном применении чекпойнт-ингибиторов [58]. К сожалению, данный метод опробован только на мышах. M. Bartee и соавт. создали онколитический миксомавирус, кодирующий PD1, и получили значительную эффективность и меньшую токсичность, чем при использовании данного вируса или пембролизумаба по отдельности [59].

Заключение

Онколитические вирусы, возможно, могут стать потенциальными терапевтическими агентами с широким набором функций, сочетая в себе свойства «раковых киллеров», антиангиогенных агентов, векторов генной терапии, локальных адъювантов, стимулирующих иммунные реакции. Такая полифункциональность делает онколитические вирусы уникальной платформой для реализации различных подходов в борьбе против рака. Наиболее перспективной стратегией лечения опухолей в настоящее время можно считать использование онколитических вирусов как иммунотерапевтических агентов.

Тем не менее до сих пор одной из главных проблем, ограничивающих применение онколитических вирусов, остается их элиминация иммунными клетками организма до проникновения в клетки опухоли. Кроме того, усиленный цитокинами иммунитет может ингибировать репли-

кацию вируса и тем самым предотвращать эффективный лизис опухолевых клеток. Одним из подходов решения данной проблемы может быть экспрессия онколитическими вирусами хемокинов вместо цитокинов, поскольку первые влияют на общий иммунный ответ без прямого противовирусного воздействия.

Предстоит также ускорить исследование различных способов эффективной системной доставки онколитических вирусов в раковые клетки и методов разрушения микросреды опухоли, основываясь на биологических свойствах данных терапевтических агентов.

Не исключается также возможность использования онколитических вирусов и ингибиторов иммунных контрольных точек (чекпойнтов) как в комбинации, так и при генной модификации самого вируса, что позволит также во много раз повысить противоопухолевую эффективность терапии.

Таким образом, несмотря на медленный прогресс и незначительные успехи в недалеком прошлом, модификация онколитических вирусов в качестве иммунотерапевтических агентов потенциально имеет перспективы в направлении создания полноценных, высокоэффективных препаратов против злокачественных новообразований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Глухов А.И. — научный руководитель, научная коррекция текста, заключительная редакция; Сивохин Д.А. — написание стратегий усиления иммуногенности онколитических вирусов, аннотации, перевод аннотации, заключения, редакция всего текста статьи, анализ источников литературы, оформление библиографии, подача статьи в журнал; Серяк Д.А. — разработка концепции и дизайна обзора, критериев включения и исключения источников литературы в обзор; Родионова Т.С. — написание механизмов вирусного онколиза и селективности действия онколитических вирусов, аннотации; Камынина М.И. — написание введения обзора, первичный отбор литературных источников.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang S. Progress in cancer immunotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2016;909:v–vi. doi: 10.1007/978-94-017-7555-7.
- Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):295–300. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-14-0015.
- Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016;107(10):1373–1379. doi: 10.1111/cas.13027.
- Tsun A, Miao XN, Wang CM, Yu DC. Oncolytic immunotherapy for treatment of cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;909:241–283. doi: 10.1007/978-94-017-7555-7_5.
- Cassel WA, Murray DR, Phillips HS. A phase II study on the postsurgical management of stage II malignant melanoma with a Newcastle disease virus oncolysate. *Cancer.* 1983;52(5):856–860. doi: 10.1002/1097-0142(19830901)52:5<856::aid-cnrcr2820520519>3.0.co;2-4.
- Hammerich L, Bhardwaj N, Kohrt HE, Brody JD. In situ vaccination for the treatment of cancer. *Immunotherapy.* 2016;8(3):315–330. doi: 10.2217/imt.15.120.
- Doniņa S, Strēle I, Proboka G, et al. Adapted ECHO-7 virus rigvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. *Melanoma Res.* 2015;25(5):421–426. doi: 10.1097/CMR.0000000000000180.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780–2788. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
- Nobel Foundation. The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine is being awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation [Internet]. ScienceDaily, 2018 [cited 2018 October 1]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/10/181001093316.htm>.
- Aurelian L. Oncolytic virotherapy: the questions and the promise. *Oncolytic Virother.* 2013;2:19–29. doi: 10.2147/OV.S39609.
- Shashkova EV, May SM, Doronin K, Barry MA. Expanded anti-cancer therapeutic window of hexon-modified oncolytic adenovirus. *Mol Ther.* 2009;17(12):2121–2130. doi: 10.1038/mt.2009.217.
- Chaurasiya S, Warner S. Viroimmunotherapy for colorectal cancer: clinical studies. *Biomedicine.* 2017;5(1). pii: E11. doi: 10.3390/biomedicine5010011.
- Elsedawy NB, Russell SJ. Oncolytic vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(10):1155–1172. doi: 10.1586/14760584.2013.836912.
- Rajani KR, Vile RG. Harnessing the power of onco-immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Viruses.* 2015;7(11):5889–5901. doi: 10.3390/v7112914.
- Breitbart CJ, Lichty BD, Bell JC. Oncolytic viruses: therapeutics with an identity crisis. *EBioMedicine.* 2016;9:31–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.046.
- Simovic B, Walsh SR, Wan Y. Mechanistic insights into the oncolytic activity of vesicular stomatitis virus in cancer immunotherapy. *Oncolytic Virotherapy.* 2015;4:157–167. doi: 10.2147/OV.S66079.
- Schirmmacher V. Oncolytic Newcastle disease virus as a prospective anti-cancer therapy. A biologic agent with potential to break therapy resistance. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1757–1771. doi: 10.1517/14712598.2015.1088000.
- Fountzilias C, Patel S, Mahalingam D. Review: oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget.* 2015;8(60):102617–102639. doi: 10.18632/oncotarget.18309.
- Havunen R, Siurala M, Sorsa S, et al. Oncolytic adenoviruses armed with tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 enable successful adoptive cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2017;4:77–86. doi: 10.1016/j.omto.2016.12.004.
- Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. *Front Oncol.* 2014;4:74. doi: 10.3389/fonc.2014.00074.
- Simon EJ, Howells MA, Stuart JD, Boehme KW. Serotype-specific killing of large cell carcinoma cells by reovirus. *Viruses.* 2017;9(6). pii: E140. doi: 10.3390/v9060140.
- De Munck J, Binks A, McNeish IA, Aerts JL. Oncolytic virus-induced cell death and immunity: a match made in heaven? *J Leukoc Biol.* 2017;102(3):631–643. doi: 10.1189/jlb.5RU0117-040R.
- Tazawa H, Kuroda S, Hasei J, et al. Impact of autophagy in oncolytic adenoviral therapy for cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1–13. doi: 10.3390/ijms18071479.
- Woller N, Gürlevik E, Ureche C-I, et al. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Front Oncol.* 2014;4:188. doi: 10.3389/fonc.2014.00188.
- Colunga AG, Laing JM, Aurelian L. The HSV-2 mutant DeltaPK induces melanoma oncolysis through nonredundant death programs and associated with autophagy and pyroptosis proteins. *Gene Ther.* 2010;17(3):315–327. doi: 10.1038/gt.2009.126.
- Bartlett DL, Liu Z, Sathiah M, et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Mol Cancer.* 2013;12(1):103. doi: 10.1186/1476-4598-12-103.
- Aurelian L. Oncolytic viruses as immunotherapy: progress and remaining challenges. *Onco Targets Ther.* 2016;9:2627–2637. doi: 10.2147/OTT.S63049.
- Ahmad U, Ahmed I, Keong YY, et al. Inhibitory and apoptosis-inducing effects of Newcastle disease virus strain AF2240 on mammary carcinoma cell line. *Biomed Res Int.* 2015;2015:127828. doi: 10.1155/2015/127828.

29. Кешелава В.В. Использование иммуностимулирующего действия онколитического вируса болезни Ньюкасла при лечении рака репродуктивных органов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2010. — №5 — С. 86–93. [Keshelava VV. Use immunopotentiating activity of oncolytic Newcastle disease virus to treatment the reproductive organs cancer. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2010;(5):86–93. (In Russ).]
30. Gollamudi R, Ghalib MH, Desai KK, et al. Intravenous administration of reolysin, a live replication competent RNA virus is safe in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2010;28(5):641–649. doi: 10.1007/s10637-009-9279-8.
31. Galanis E, Markovic SN, Suman VJ, et al. Phase II trial of intravenous administration of reolysin (reovirus serotype-3-dearing strain) in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*. 2012;20(10):1998–2003. doi: 10.1038/mt.2012.146.
32. Carew JS, Espitia CM, Zhao W, et al. Oncolytic reovirus inhibits angiogenesis through induction of CXCL10/IP-10 and abrogation of HIF activity in soft tissue sarcomas. *Oncotarget*. 2017;8(49):86769–86783. doi: 10.18632/oncotarget.21423.
33. Mahalingam D, Goel S, Aparo S, et al. A phase II study of pelareorep (REOLYSIN) in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018;10(6):1–12. doi: 10.3390/cancers10060160.
34. Jonker DJ, Tang PA, Kennecke H, et al. A Randomized phase two study of FOLFOX6/bevacizumab with or without pelareorep in patients with metastatic colorectal cancer: IND.210, a Canadian Cancer Trials Group Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):231–239.e7. doi: 10.1016/j.clcc.2018.03.001.
35. Vacchelli E, Martins I, Eggermont A, et al. Trial watch. *Oncoimmunology*. 2012;1(9):1557–1576. doi: 10.4161/onci.22428.
36. Aitken A, Roy D, Bourgeois-Daigneault M-C. Taking a stab at cancer: Oncolytic virus-mediated anti-cancer vaccination strategies. *Biomedicine*. 2017;5(1). pii: E3. doi: 10.3390/biomedicine5010003.
37. Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med*. 2013;19(3):329–336. doi: 10.1038/nm.3089.
38. Breitbach CJ, Arulanandam R, De Silva N, et al. Oncolytic vaccinia virus disrupts tumor-associated vasculature in humans. *Cancer Res*. 2013;73(4):1265–1275. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2687.
39. Thorne S, Sampath P. Novel therapeutic strategies in human malignancy: combining immunotherapy and oncolytic virotherapy. *Oncolytic Virotherapy*. 2015;4:75. doi: 10.2147/OV.S54738.
40. Thomas ED, Meza-Perez S, Bevis KS, et al. IL-12 Expressing oncolytic herpes simplex virus promotes anti-tumor activity and immunologic control of metastatic ovarian cancer in mice. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):70. doi: 10.1186/s13048-016-0282-3.
41. Patel D, Foreman P, Nabors B, et al. Design of a phase I clinical trial to evaluate M032, a genetically engineered HSV-1 expressing IL-12, in patients with recurrent/progressive glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma, or gliosarcoma. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2016;27(2):69–78. doi: 10.1089/hum.2016.031.
42. Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(14):E1291–300. doi: 10.1073/pnas.1220580110.
43. Hammerich L, Binder A, Brody JD. In situ vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf. *Mol Oncol*. 2015;9(10):1966–1981. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.016.
44. Fan R, Wang C, Wang Y, et al. Enhanced antitumoral efficacy and immune response following conditionally replicative adenovirus containing constitutive HSF1 delivery to rodent tumors. *J Transl Med*. 2012;10(1):101. doi: 10.1186/1479-5876-10-101.
45. Li J-L, Liu H-L, Zhang X-R, et al. A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients. *Gene Ther*. 2009;16(3):376–382. doi: 10.1038/gt.2008.179.
46. Hou W, Sampath P, Rojas JJ, Thorne SH. Oncolytic virus-mediated targeting of PGE2 in the tumor alters the immune status and sensitizes established and resistant tumors to immunotherapy. *Cancer Cell*. 2016;30(1):108–119. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.012.
47. Mould RC, AuYeung AW, van Vloten JP, et al. Enhancing immune responses to cancer vaccines using multi-site injections. *Sci Rep*. 2017;7(1):8322. doi: 10.1038/s41598-017-08665-9.
48. Pol JG, Zhang L, Bridle BW, et al. Maraba virus as a potent oncolytic vaccine vector. *Mol Ther*. 2014;22(2):420–429. doi: 10.1038/mt.2013.249.
49. Bridle BW, Boudreau JE, Lichty BD, et al. Vesicular stomatitis virus as a novel cancer vaccine vector to prime antitumor immunity amenable to rapid boosting with adenovirus. *Mol Ther*. 2009;17(10):1814–1821. doi: 10.1038/mt.2009.154.
50. Galivo F, Diaz RM, Thanarajasingam U, et al. Interference of CD40L-mediated tumor immunotherapy by oncolytic vesicular stomatitis virus. *Hum Gene Ther*. 2010;21(4):439–450. doi: 10.1089/hum.2009.143.
51. Loskog A. Immunostimulatory gene therapy using oncolytic viruses as vehicles. *Viruses*. 2015;7(11):5780–5791. doi: 10.3390/v7112899.
52. Schiza A, Wenthe J, Mangsbo S, et al. Adenovirus-mediated CD40L gene transfer increases teffector/regulatory cell ratio and upregulates death receptors in metastatic melanoma patients. *J Transl Med*. 2017;15(1):79. doi: 10.1186/s12967-017-1182-z.
53. Swift SL, Stojdl DF. Big data offers novel insights for oncolytic virus immunotherapy. *Viruses*. 2016;8(2):14–17. doi: 10.3390/v8020045.
54. Bridle BW, Stephenson KB, Boudreau JE, et al. Potentiating cancer immunotherapy using an oncolytic virus. *Mol Ther*. 2010;18(8):1430–1439. doi: 10.1038/mt.2010.98.
55. Bridle BW, Clouthier D, Zhang L, et al. Oncolytic vesicular stomatitis virus quantitatively and qualitatively improves primary CD8+ T-cell responses to anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2013;2(8):e26013. doi: 10.4161/onci.26013.
56. Bridle BW, Nguyen A, Salem O, et al. Privileged antigen presentation in splenic B cell follicles maximizes T cell responses in prime-boost vaccination. *J Immunol*. 2016;196(11):4587–4595. doi: 10.4049/jimmunol.1600106.
57. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*. 2017;170(6):1109–1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027.
58. Kleinpeter P, Fend L, Thioudellet C, et al. Vectorization in an oncolytic vaccinia virus of an antibody, a Fab and a scFv against programmed cell death-1 (PD-1) allows their intratumoral delivery and an improved tumor-growth inhibition. *Oncoimmunology*. 2016;5(10):e1220467. doi: 10.1080/2162402X.2016.1220467.
59. Barte MY, Dunlap KM, Barte E. Tumor-localized secretion of soluble PD1 enhances oncolytic virotherapy. *Cancer Res*. 2017;77(11):2952–2963. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1638.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Глухов Александр Иванович*, д.б.н., профессор [*Alexander Ivanovich Glukhov*, PhD, professor]

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 119991, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russia];

e-mail: aiglukhov1958@gmail.com, SPIN-код: 3926-8485, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-1183>

Сивохин Дмитрий Алексеевич [*Dmitrii A. Sivokhin*]; e-mail: dr.sivokhin@gmail.com, SPIN-код: 8362-3570,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>

Серяк Дарья Александровна [*Daria A. Seriak*]; e-mail: daria.seriak@gmail.com, SPIN-код: 8395-4172,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-9256>

Родионова Татьяна Сергеевна [*Tatiana S. Rodionova*]; e-mail: tata92176@gmail.com SPIN-код: 5948-8248,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0336-3459>

Камынина Маргарита Игоревна [*Margarita I. Kamynina*]; e-mail: margaret.kamynina@gmail.com, SPIN-код: 9756-5856,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-8151>

А.С. Цуканов*, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.А. Фролов, В.Н. Кашников,
А.М. Кузьминов, Д.Ю. Пикунов, В.П. Шубин

Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Российская Федерация

Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака

Наследственные формы колоректального рака включают целую группу разнообразных заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. У больных с подозрением на данные синдромы необходимо выполнение тщательной клинической и молекулярно-генетической диагностики, а в случае подтверждения диагноза наследственной формы заболевания показана персонализированная терапия, поскольку стандартное лечение у них не может считаться достаточно эффективным. При этом выявление наследственной мутации у пациента указывает на необходимость проведения ДНК-диагностики у его родственников. Лишь в таком случае все носители патогенной герминальной мутации могут быть включены в группу риска. Для носителей мутации в мире уже разработаны алгоритмы клинического мониторинга, оперативного лечения. В этой связи целью данной работы стало освещение принципов диагностики и персонализированного лечения больных наследственными формами колоректального рака с учетом мировых и отечественных рекомендаций.

Ключевые слова: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, микросателлитная нестабильность, гены системы репарации ДНК, ген APC.

(Для цитирования: Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., Пикунов Д.Ю., Шубин В.П. Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака. Вестник РАМН. 2019;74(2):118–124. doi: 10.15690/vramn1083)

118

Введение

К наследственным формам рака толстой кишки относят существенное количество заболеваний: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, *MutYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, синдром Коудена и др. Однако наиболее часто (до 75–80% случаев) у больных встречаются именно синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. В 2017 г. в России было впервые диагностировано более 70 000 случаев колоректального рака [1], из которых около 4% могло быть обусловлено этими двумя синдромами [2].

Актуальность исследования синдрома Линча и семейного аденоматоза толстой кишки обусловлена целым рядом факторов: прежде всего, колоректальный рак при этих формах заболевания может возникнуть у больного в возрасте до 40–45 лет, что гораздо раньше, чем спорадический рак; во-вторых, диагностирование наследственной формы колоректального рака у пациента указывает на целесообразность проведения ДНК-диагностики у всех его родственников с целью включения всех носителей патогенных мутаций в группу риска; кроме того, возникновение рака у носителя герминального варианта предполагает расширенный объем оперативного вмешательства с учетом высокого

A.S. Tsukanov*, Yu.A. Shelygin, S.I. Achkasov, S.A. Frolov, V.N. Kashnikov,
A.M. Kuzminov, D.Yu. Pikunov, V.P. Shubin

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Principles of Diagnosis and Personalized Treatment of Hereditary Colorectal Cancer

The most frequent forms of hereditary colorectal cancer syndromes are Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis (FAP). All the patients with suspicion to these syndromes need precise clinical and genetic diagnostics. Affected patients need personalized program of treatment because standard algorithm cannot be considered sufficiently effective. Identification of a pathogenic mutation in a patient indicates the need for DNA diagnostics in his close relatives and only in this case all the carriers of pathogenic germline mutations can be included in the high-risk group. Algorithms of clinical monitoring and operative treatment for mutation carriers were developed in different countries. However, different populations have their own genetic and clinical features. The aim of this work was to highlight the principles of diagnosis and personalized treatment of patients with hereditary colorectal cancer, taking into account international and Russian recommendations.

Key words: Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, microsatellite instability, mismatch repair genes, APC.

(For citation: Tsukanov AS, Shelygin YuA, Achkasov SI, Frolov SA, Kashnikov VN, Kuzminov AM, Pikunov DYU, Shubin VP. Principles of Diagnosis and Personalized Treatment of Hereditary Colorectal Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):118–124. doi: 10.15690/vramn1083)

риска метакронного рака в оставшихся отделах толстой кишки [2].

Таким образом, для проведения своевременной диагностики и персонализированного лечения наследственных форм рака толстой кишки необходимо создание и динамическое пополнение регистра как самих пациентов с синдромом Линча или семейным аденоматозом толстой кишки, так и их кровных родственников. В этом случае все внесенные в базу данных больные будут проходить периодическое эндоскопическое обследование толстой кишки для выявления возможного злокачественного новообразования, вероятность развития которого составляет 75–80% при синдроме Линча и до 100% при семейном аденоматозе толстой кишки. Кроме того, у подобного рода пациентов может возникнуть рак и другой локализации, что диктует необходимость проведения расширенного клинического мониторинга всех возможных органов-мишеней на протяжении жизни пациента [2]. Только такой подход позволит резко снизить вероятность диагностирования рака толстой кишки и других органов на поздних стадиях и, следовательно, существенно увеличить продолжительность жизни больных и уменьшить экономическое бремя для общества в целом.

Этиология и патогенез наследственных форм колоректального рака

К настоящему моменту фундаментальные научные открытия в области наследственного рака толстой кишки позволили установить причины возникновения синдрома Линча и семейного аденоматоза толстой кишки.

В 90-е годы XX века в семьях пациентов со случаями неполозного рака толстой кишки были установлены гены, наследственные мутации в которых обуславливают развитие заболевания. Эти гены участвуют в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК [3, 4]. Система репарации ДНК исправляет ошибки, возникающие между нуклеотидами при движении ДНК-полимеразы в процессе репликации. Таким образом, наиболее важными функциями системы репарации являются выполнение опухолевой супрессии, а также поддержание целостности генома [5]. К генам системы репарации неспаренных оснований относят *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* и др. В наибольшем количестве случаев (около 95%) у пациентов с синдромом Линча герминальные мутации выявляются в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* [6]. Продукты генов *MSH6* и *MSH2* образуют комплекс, который при движении по

молекуле ДНК детектирует участки с делециями/инсерциями, появляющимися во время репликации. К месту, где данный комплекс обнаруживает ошибку в последовательности нуклеотидов, подходит другой гетеродимер, состоящий из белков *MLH1* и *PMS2* (рис. 1). Далее к комплексу, включающему уже все 4 белка, добавляется экзонуклеаза, которая совместно с ним и исправляет ошибки ДНК [7].

Необходимо отметить, что в случае инактивации любого из генов, участвующих в системе репарации, в опухоли развивается феномен микросателлитной нестабильности, которая представляет собой уменьшение (частый вариант) или увеличение (редкий вариант) количества нуклеотидов в микросателлитных повторах (тандемных повторах с шагом от 1 до 6 оснований) на всем протяжении молекулы ДНК в опухоли больного. Развитие микросателлитной нестабильности в опухоли пациента вызвано герминальной мутацией в одном аллеле любого гена системы репарации ДНК и инактивацией второго аллеля этого же гена. При этом механизм развития инактивации второго аллеля может быть различным: наиболее часто — метилирование промоторного участка гена; большая делеция; возможны и точковые мутации, хотя этот вариант встречается крайне редко [8]. Поскольку более 95% опухолей больных синдромом Линча характеризуются наличием микросателлитной нестабильности, выполнять первичную молекулярно-генетическую диагностику данного заболевания довольно удобно. Риск развития колоректального рака у носителя мутации составляет до 75–80% [9]. К факторам, повышающим данный риск, относятся избыточная масса тела и курение [10, 11]. Весьма эффективным профилактическим мероприятием по снижению риска развития рака толстой кишки у носителей герминальных мутаций является ежедневный прием аспирина. Однако его окончательная суточная доза должна быть установлена в проводимом до 2027 г. мультицентровом клиническом исследовании у нескольких тысяч человек, имеющих наследственные мутации в генах системы репарации ДНК [12].

В 1991 г. при анализе сцепления в семьях с семейным аденоматозом толстой кишки был картирован ген-супрессор опухоли — *APC* [13]. Мутации этого гена встречаются примерно у 70–75% пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки [14]. Продукт данного гена принимает непосредственное участие в апоптозе, адгезии клеток, регуляции транскрипции и контроле клеточного цикла. Однако наиболее важным является значение гена *APC* для негативной регуляции Wnt-пути [15]. Продукт

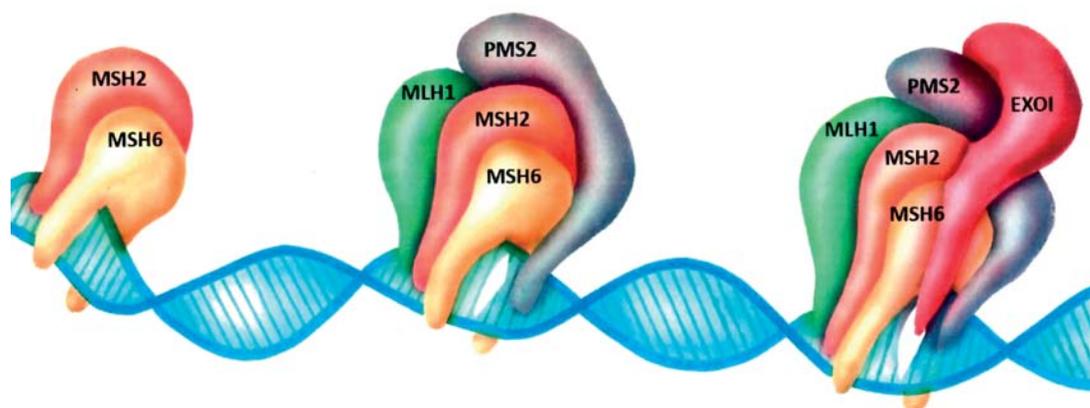


Рис. 1. Схема системы репарации неспаренных оснований ДНК

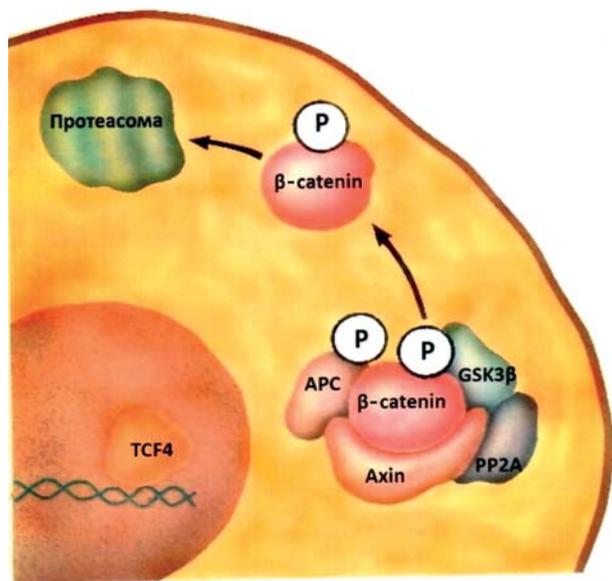


Рис. 2. Схема сигнального Wnt-пути

гена *APC* включен в комплекс белков, отвечающий за связывание белка β -catenin. Таким образом, происходит регуляция количества белка β -catenin, участвующего в активации транскрипции. В неизмененных клетках белок GSK3 β (при отсутствии сигналов) приводит к фосфорилированию комплекса белков APC/ β -catenin/Axin, что в итоге вызывает разрушение в протеасоме белка β -catenin (рис. 2).

В том же случае, когда происходит активация Wnt-пути, с помощью Wnt-сигнала β -catenin не фосфорилируется, что приводит к его накоплению в цитоплазме. Далее β -catenin образует с белком TCF4 комплекс, который поступает в ядро клетки, и происходит активация транскрипции большого числа генов, среди которых *Ephrins*, *cyclinD*, *c-myc* и др. [15]. Активирующим звеном Wnt-пути может быть не только сигнал, но и герминальная мутация в гене *APC*. При этом необходимо сказать, что локализация наследственной мутации в гене *APC* может определять вариант клинического течения семейного аденоматоза толстой кишки. Так, при тяжелом варианте заболевания, клиническим признаком которого является наличие нескольких тысяч полипов в толстой кишке больного, а также возраст развития колоректального рака до 35 лет, патогенные мутации в основном располагаются в регионе гена с 1250-го по 1464-й кодоны. При этом известно, что мутация в кодоне 1309 гена *APC*, наиболее часто выявляемая у европейских больных, вызывает колоректальный рак примерно на 10 лет раньше, чем остальные герминальные варианты [16]. Что касается классической формы полипоза, для которой характерны сотни полипов и возникновение колоректального рака в возрасте до 40 лет, то, согласно данным зарубежных исследователей, она вызывается наследственными мутациями в участках гена *APC* со 157-го по 1595-й кодон, за исключением региона с 1250-го по 1464-й кодоны [17]. Однако при клинико-генетическом исследовании, проведенном у российских пациентов, не обнаружено статистически значимых отличий в возрасте развития колоректального рака у больных, имеющих герминальную мутацию в кодоне 1309 и других участках гена, что может быть обусловлено наличием популяционных генетико-фенотипических особенностей [18]. Таким образом, для российских пациентов неактуаль-

но выделение тяжелой формы заболевания, а у всех больных, имеющих более 100 колоректальных полипов, нужно диагностировать только классическую форму заболевания. Крайне важно отметить, что риск развития колоректального рака при наличии наследственной мутации в гене *APC* у пациента составляет 100%. При этом эффективной консервативной профилактики заболевания к настоящему моменту не предложено [2].

Принципы диагностики наследственных синдромов

Диагностика синдрома Линча включает в себя первичный отбор пациентов согласно разработанным к настоящему времени критериям, а также дальнейшее выполнение молекулярно-генетических исследований, поскольку только выявленная герминальная мутация в одном из генов системы репарации ДНК позволяет установить окончательный диагноз. На данный момент для первичного отбора пациентов наиболее часто применяются критерии Амстердам II и пересмотренные рекомендации Бетесда [19]. Амстердамские критерии II включают несколько пунктов, которые должны определяться одновременно с целью последующего проведения молекулярно-генетического исследования генов системы репарации ДНК [20]: *три или более кровных родственников, из которых один имеет первую степень родства по отношению к двум другим, с патоморфологически подтвержденными раками толстой кишки, эндометрия, тонкой кишки, мочеочника, почечной лоханки; рак должен иметься не менее чем в двух поколениях; рак должен быть хотя бы у одного больного в возрасте до пятидесяти лет; должен быть исключен семейный аденоматоз толстой кишки*. Чувствительность критериев Амстердам II для отбора пациентов с синдромом Линча составляет 22%, а специфичность — 98% [21, 22]. Рекомендации Бетесда в основном повторяют данные критерии, дополнив их указанием на необходимость предварительного исследования опухоли на микросателлитную нестабильность [23]. Их чувствительность составила 82% при специфичности 77% [24, 25]. Поскольку чувствительность описанных зарубежных рекомендаций была меньше 100%, а соответственно, не позволяла выявлять всех больных с синдромом Линча, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России были предложены два независимых критерия отбора больных: *колоректальный рак у пациента в возрасте до 43 лет (чувствительность 88,9%, специфичность 82,9%); наряду с колоректальным раком еще 2 или более случаев рака любой локализации у пациента или его кровных родственников (чувствительность 100%, специфичность 64,7%)* [18]. При этом у пациентов, которые соответствуют предложенным критериям, в целях экономии времени и средств целесообразно в качестве первого этапа провести поиск микросателлитной нестабильности в образце опухоли, и только в случае ее обнаружения осуществлять ДНК-диагностику генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и др. Причем у пациентов российской популяции молекулярно-генетическое исследование необходимо начинать с изучения гена *MLH1*, так как мутации в нем встретились более чем у половины больных синдромом Линча [18]. Когда патогенная мутация у больного будет обнаружена, должен быть проведен ее поиск у кровных родственников пациента. И в случае обнаружения аналогичного герминального варианта у родственника данные о нем заносятся в регистр па-

циентов с наследственными формами колоректального рака, а самому носителю проводится пожизненный клинико-диагностический мониторинг [26].

Ситуация с диагностикой семейного аденоматоза толстой кишки существенно проще. Для постановки диагноза семейного аденоматоза толстой кишки необходимо установить наличие более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке у больного в возрасте до 45 лет [2]. Таким образом, именно проведение эндоскопического обследования является основным диагностическим методом наряду с молекулярно-генетическим исследованием гена *APC*. При обнаружении мутации должны быть обследованы все кровные родственники пациента. В данном случае носители герминальной мутации включаются в регистр и проходят регулярный клинический мониторинг. Если же при молекулярно-генетической диагностике у больного не выявляется мутации в гене *APC* (25–30% наблюдений), то все его родственники также должны быть внесены в регистр и проходить регулярный клинический мониторинг [26].

Персонализированное лечение пациентов с синдромом Линча

Наиболее характерным органом-мишенью развития рака при синдроме Линча как у зарубежных, так и российских пациентов является толстая кишка. Таким образом, в первую очередь у всех носителей патогенных мутаций в генах системы репарации ДНК необходимо проведение эндоскопического обследования толстой кишки не реже 1 раза в 1–2 года, начиная с возраста 20–25 лет. Если же в семье имелся хотя бы один случай развития колоректального рака в возрасте до 22 лет, то начинать обследование родственников необходимо за 3 года до этого возраста [9]. Крайне важно подчеркнуть, что проведение регулярных колоноскопий у носителей мутации позволило на 65–72% снизить у них смертность от рака по сравнению с носителями мутаций, отказавшимися от проведения диспансеризации [27]. Если у пациента при выполнении колоноскопии обнаруживаются полипы с признаками малигнизации или рак толстой кишки, ему показано выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза [9]. Стоит отметить, что у пациентов российской популяции с синдромом Линча в 29% случаев первый рак обнаруживался в прямой кишке [18], что являлось показанием к выполнению колпроктэктомии [19]. Выбор данных объемов оперативного вмешательства обусловлен высоким риском развития метакронного рака в толстой кишке при выполнении сегментарных резекций. При этом если первая опухоль у носителя мутации развивается в возрасте после 60 лет, то возможно выполнение операции в стандартном объеме при условии проведения дальнейшего ежегодного эндоскопического обследования [9]. Однако стоит подчеркнуть, что окончательное решение по объему оперативного вмешательства всегда остается за самим пациентом.

Довольно часто как у российских, так и у зарубежных носителей мутаций развивается рак тела матки [28]. В связи с этим всем носительницам патогенных мутаций показано ежегодное обследование у гинеколога, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) матки с придатками, начиная с возраста 27–30 лет. Еще одним поводом для динамического наблюдения в указанном режиме является повышенный риск развития рака яичников [29].

У российских пациентов с синдромом Линча рак желудка занимает второе место по частоте встречаемости. В этой связи для отечественных носителей мутаций предложена ежегодная скрининговая гастроскопия уже с 27 лет [18]. В случае выявления *Helicobacter pylori* необходимо проводить специфическую терапию, что позволяет существенно снизить риск развития рака желудка [9].

Другими мишенями для возникновения рака при синдроме Линча являются органы мочевыделительной системы. В большинстве случаев рак этой нозологии развивается у лиц, имеющих мутацию в гене *MSH2*, поэтому носителям мутаций в этом гене рекомендовано ежегодное выполнение общеклинического анализа мочи и обследование органов мочевыделительной системы, которое нужно выполнять уже с возраста 32 лет [9, 30].

Нельзя не упомянуть того факта, что российским пациентам с синдромом Линча, имеющим мутацию в гене *PMS1*, следует выполнять обследование щитовидной железы, начиная с возраста 40 лет, а при наличии мутации в гене *MLH1* — проводить ежегодную магнитно-резонансную томографию головы, начиная с 22 лет, в том случае, когда хотя бы у одного родственника в семье имелась опухоль головного мозга [18].

Пациентам с синдромом Линча, у которых выявлено отдаленное метастазирование, может быть применено гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и лигандами PD-L1 и PD-L2, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Данное антитело блокирует сигнальный путь программируемой клеточной гибели (Programmed Death 1, PD-1, PATHway) [31]. Продемонстрировано, что частота объективного ответа при его использовании составила 40% у больных метастатическим рефрактерным к предыдущему лечению колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью, что характерно для синдрома Линча, и совершенно отсутствовала у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями [32].

Персонализированное лечение пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки

Поскольку риск развития колоректального рака у пациента с семейным аденоматозом толстой кишки составляет 100%, крайне важно проводить скрининговые мероприятия для ранней диагностики заболевания. Известно, что риск возникновения рака толстой кишки крайне высок (50–70%) у пациентов, которым диагностировали семейный аденоматоз толстой кишки после обращения по поводу симптомов заболевания, в сравнении с больными, проходившими клинический мониторинг как участники национальных регистров полипоза (3–10%) [33]. Ежегодное эндоскопическое обследование у носителя мутации в гене *APC* необходимо проводить в период полового созревания или с того момента, когда появляются симптомы — боли в животе, хроническая диарея или кровотечение. Сигмоскопию нужно проводить с возраста 10–12 лет у детей до того момента, пока не будет диагностирован хотя бы один полип, а при его обнаружении показана колоноскопия [34]. Согласно проведенному клинико-генетическому исследованию, у российских пациентов установлен предельный возраст, в котором должна выполняться профилактическая операция по удалению толстой кишки — 25 лет [18]. Это обусловлено высокими рисками скрытой и явной малиг-

низации, начиная именно с указанного возраста [18, 35, 36]. Методом выбора является колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и илеоанального анастомоза [37]. При наличии в прямой кишке менее 20 доброкачественных полипов возможно выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза [38, 39]. При этом риск возникновения рака в оставшейся прямой кишке составляет 4% в первые 10 лет после операции и 26% — через 25 лет [40]. Больным, у которых диагностирован местнораспространенный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, показано выполнение колпроктэктомии, илеостомии по Бруку [41].

Известно, что у 50–90% пациентов с аденоматозным полипозом диагностируются полипы двенадцатиперстной кишки [42]. В большинстве зарубежных исследований для оценки тяжести полипоза двенадцатиперстной кишки применяется классификация Шпигельмана, которая учитывает количество полипов, их размер, гистологическое строение и степень дисплазии [43]. У больных семейным аденоматозом толстой кишки риск рака двенадцатиперстной кишки достигает 4,5%. Однако этот риск существенно выше (7–36%) у пациентов с 3–4-й степенью по предложенной классификации [34, 44]. Выявление таких больных необходимо, так как позволяет диагностировать у них злокачественную трансформацию полипов на ранней стадии. Соответственно, всем пациентам показано выполнение гастродуоденоскопии уже с возраста 25–30 лет, поскольку случаи возникновения рака до 30 лет крайне редки. В том случае, когда у больного семейным аденоматозом толстой кишки при гастродуоденоскопии диагностируется 1-я степень заболевания, ему показано выполнение повторной процедуры через 2–3 года, для 2-й степени — через 1–3 года, для 3-й степени — через 6–12 месяцев, для 4-й степени показано оперативное лечение. Если полипы при первом обследовании не обнаружены, то дальнейшую гастродуоденоскопию можно выполнять спустя 4 года [34].

Около 10–15% пациентов с аденоматозным полипозом имеют десмоидные опухоли. Факторами риска развития этих новообразований являются хирургические вмешательства на органах брюшной полости, семейная отягощенность, наличие мутации в гене *APC* дальше 1444-го кодона [45]. Десмомы, как правило, развиваются внутрибрюшинно или в брюшной стенке. Они диагностируются при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Также могут выявляться случайно у больных при выполнении хирургического вмешательства. Лечение должно быть комплексным с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, антиэстрогенов, химиолучевой терапии и оперативных вмешательств [46]. Кроме того, описаны редкие клинические наблюдения спонтанной регрессии десмом при отсутствии терапии [34].

У 12% больных с аденоматозным полипозом возникает рак щитовидной железы. В большинстве случаев (80%) диагностируются локализованные узлы [47]. В основном рак развивается у больных, имеющих мутацию в гене *APC* в регионе со 140-го до 1309-го кодона. Средний возраст развития рака составляет 28 (12–62) лет. Наиболее часто рак развивается у женщин. Гистологически определяется папиллярный тип опухоли [48]. Основным мероприятием по скринингу рака у больных семейным аденоматозом толстой кишки является ежегодное УЗИ щитовидной железы [47].

У небольшой части пациентов (1,5%) с аденоматозным полипозом могут развиваться гепатобластомы. В основном они диагностируются у мальчиков в возрасте до 5 лет [49]. Таким образом, в качестве клинического мониторинга показано выполнение УЗИ печени и анализа α -фетопротеина у детей до 5 лет каждые 3–6 месяцев [50].

У пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки описывались редкие случаи развития аденом или рака поджелудочной железы, желчных протоков, а также желчного пузыря [51, 52]. Тем не менее на данный момент клинического мониторинга этих заболеваний не предложено.

Заключение

При подозрении на одну из наследственных форм колоректального рака у пациента и его кровных родственников должны быть выполнены молекулярно-генетические и другие диагностические и лечебные мероприятия в полном объеме. При этом подобные действия должны осуществляться в специализированных научно-медицинских центрах, имеющих богатый опыт диагностики и персонализированного лечения больных с синдромом Линча и семейным аденоматозом толстой кишки. Важным аспектом профилактики развития поздних стадий колоректального рака у пациентов является внесение данных о самих больных и их кровных родственниках в регистр наследственных форм колоректального рака. Только проведение пожизненного регулярного клинического мониторинга пациентов позволит существенно снизить частоту развития поздних стадий рака толстой кишки и других органов и, следовательно, увеличить продолжительность их жизни. В частности, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России со второй половины 2017 г. ведется работа по проспективному внесению клинико-генетических данных пациентов с синдромом Линча и семейным аденоматозом толстой кишки в Регистр больных наследственными формами колоректального рака, разработанный в рамках государственного задания. Полученные предварительные результаты работы Регистра свидетельствуют о возможности использования полученного опыта для развития регионального и, возможно, национального проекта по выявлению и профилактике наследственных форм рака толстой кишки.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Участие авторов: концепция и дизайн обзорной работы — Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М.; сбор и обработка материала — Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю.; подготовка рукописи статьи — Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю. Редактирование — Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Шубин В.П. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. — 250 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*]. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2018. 250 p. (In Russ.)]
2. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–415. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
3. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816–819. doi: 10.1126/science.8484122.
4. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993;75(5):1027–1038. doi: 10.1016/0092-8674(93)90546-3.
5. Akiyama Y, Sato H, Yamada T, et al. Germ-line mutations of hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res*. 1997;57(18):3920–3923.
6. Peltomäki P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam Cancer*. 2016;15(3):385–393. doi: 10.1007/s10689-016-9882-8.
7. Gruber S. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology*. 2006;130(2):577–587. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.031.
8. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome—hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2197.e1–7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.024.
9. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):1025–1048. doi: 10.1097/DCR.0000000000000000.
10. Botma A, Nagengast FM, Braem MG, et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4346–4353. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0453.
11. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2012;142(2):241–247. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.033.
12. ClinicalTrials.gov [Internet]. Finding the best dose of aspirin to prevent Lynch syndrome cancers (CaPP3 Israel) [cited 2016 August 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497820>.
13. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253(5020):665–669. doi: 10.1126/science.1651563.
14. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol*. 2011;22(4):903–909. doi: 10.1093/annonc/mdq465.
15. Näthke I. The adenomatous polyposis coli protein: the achilles heel of the gut epithelium. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:337–366. doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.012103.094541.
16. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48(4):515–521. doi: 10.1136/gut.48.4.515.
17. Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(2):153–161. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.004.
18. Цуканов А.С. *Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.: ФГБУ «МГНЦ»; 2017. — 48 с. [Tsukanov AS. *Strategy for a comprehensive molecular-genetic study of hereditary colorectal cancer in Russian patients*: [dissertation abstract] Moscow: FGBU «MGNT»; 2017. 48 p. (In Russ.)] Доступно по: http://www.med-gen.ru/docs/a-r_Tsukanov%20A.pdf. Ссылка активна на 14.04.2019.
19. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., и др. Синдром Линча. Современное состояние проблемы // *Медицинская генетика*. — 2017. — Т.16. — №2 — С. 11–18. [Tsukanov AS, Shelygin YA, Semenov DA, et al. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–18. (In Russ.)]
20. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453–1456. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x.
21. Balmaña J, Balaguer F, Castellví-Bel S, et al. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumor screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *J Med Genet*. 2008;45(9):557–563. doi: 10.1136/jmg.2008.059311.
22. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):331–340. doi: 10.1093/jnci/djn499.
23. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *J Med Genet*. 2007;44(6):353–362. doi: 10.1136/jmg.2007.048991.
24. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;352(18):1851–1860. doi: 10.1056/NEJMoa043146.
25. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterology Association, accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(16):1986–1994. doi: 10.1001/jama.293.16.1986.
26. Пикунев Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т.46. — №1 — С. 16–22. [Pikunov DY, Toboeva MK, Tsukanov AS. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.
27. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4793–4797. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7784.
28. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2013;83(4):359–364. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01929.x.
29. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812–823. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356.
30. Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(7):464–470. doi: 10.1136/jmg.2010.076992.
31. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.

32. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
33. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer.* 2011;10(1):11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
34. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57(5):704–713. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
35. Шельгин Ю.А., Чернышов С.В., Пересада И.В., и др. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций // *Колопроктология.* — 2012. — №2 — С. 34–39. [Shelygin YA, Chernyshov SV, Peresada IV, et al. First experience of transanal endoscopic surgery. *Coloproctology.* 2012;(2):34–39. (In Russ).]
36. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., и др. Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций // *Колопроктология.* — 2013. — №2 — С. 3–8. [Chernyshov SV, Orlova LP, Zhdankina SN, et al. High incidence of hidden malignancies in villous adenoma as a factor of choice for transanal endoscopic surgery. *Coloproctology.* 2013;(2):3–8. (In Russ).]
37. Smith JC, Schäffer MW, Ballard BR, et al. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *J Cancer Ther.* 2013;4(1):260–270. doi: 10.4236/jct.2013.41033.
38. Кайзер А.М. *Колоректальная хирургия.* — М.: Бином; 2011. — 737 с. [Kaiser AM. *Colorectal surgery.* Moscow: Binom; 2011. 737 p. (In Russ).]
39. Browning SM, Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis — the Mayo clinic experience. *J Am Coll Surg.* 1998;186(4):441–445. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00056-8.
40. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch — anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer.* 2006;5(3):241–260. doi: 10.1007/s10689-005-5672-4.
41. Wallace MH, Phillips RK. Preventative strategies for periampullary tumours in FAP. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:201–203. doi: 10.1093/annonc/10.suppl_4.s201.
42. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004;53(3):381–386. doi: 10.1136/gut.2003.027771.
43. Spigelman AD, Talbot IC, Williams CB, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;334(8666):783–785. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90840-4.
44. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut.* 2002;50(5):636–641. doi: 10.1136/gut.50.5.636.
45. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut.* 2004;53(12):1832–1836. doi: 10.1136/gut.2004.042705.
46. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer.* 2006;5(3):275–285. doi: 10.1007/s10689-005-5675-1.
47. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):367–373. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.019.
48. Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):286–292. doi: 10.1210/jcem.85.1.6254.
49. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1996;39(6):867–869.
50. Syngl S, Brand R, Church J. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–262. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
51. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385–398. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.
52. Brevet M, Brehant O, Dumont F, et al. Polyposis adénomateuse vésiculaire et syndrome de Gardner: une association rare. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(4):425–427. doi: 10.1016/s0399-8320(07)89404-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Цуканов Алексей Сергеевич**, д.м.н. [Alexey S. Tsukanov, MD, PhD]

Адрес: 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2 [address: 123423, Salyam Adil str. 2, Moscow, Russia];
тел.: +7 (499) 642-54-41 (доб. 5-54-20), **e-mail:** Tsukanov81@rambler.ru, **SPIN-код:** 4005-0998,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Yuriy A. Shelygin, MD, PhD, professor];
e-mail: info@gnck.ru, **SPIN-код:** 7989-8228, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Ачкасов Сергей Иванович, д.м.н., профессор [Sergey I. Achkasov, MD, PhD, professor]; **e-mail:** ackasovy@mail.ru,
SPIN-код: 4005-0998, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Фролов Сергей Алексеевич, д.м.н. [Sergey A. Frolov, MD, PhD]; **e-mail:** safrolov@mail.ru, **SPIN-код:** 9645-4800

Кашников Владимир Николаевич, д.м.н. [Vladimir N. Kashnikov, MD, PhD]; **e-mail:** kashnikov-v@yandex.ru,
SPIN-код: 5797-4230, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Кузьминов Александр Михайлович, д.м.н., профессор [Alexander M. Kuzminov, MD, PhD, professor];
e-mail: 9249591@mail.ru, **SPIN-код:** 4255-0201, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Пикун Дмитрий Юрьевич, к.м.н. [Dmitriy Yu. Pikunov, MD, PhD]; **e-mail:** pikunov.gnck@mail.ru,
SPIN-код: 6995-3055, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

Шубин Виталий Павлович, к.б.н. [Vitaliy P. Shubin, PhD]; **e-mail:** shwit@mail.ru, **SPIN-код:** 6308-6586,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

*В.А. Бывальцев^{1, 2, 3}, А.А. Калинин¹, В.В. Шепелев¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

³ Иркутская государственная академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация

Сравнение результатов и экономической эффективности минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза: метаанализ проспективных когортных исследований

Обоснование. Минимально инвазивный трансфораминальный поясничный спондилодез (MIS-TLIF) становится наиболее популярным методом лечения в современной вертебрологии. Но при этом ограниченное рабочее пространство, значимая интраоперационная лучевая нагрузка и высокие риски развития периоперационных осложнений, связанные с длительной кривой обучения, являются сдерживающими факторами к широкому применению этой технологии большинством спинальных хирургов. **Цель исследования** — провести метаанализ, основанный на результатах проспективных когортных клинических исследований, которые сравнивают результаты применения методик минимально инвазивного и открытого трансфораминального межтелового спондилодеза в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. **Методы.** Проведен поиск рандомизированных клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, eLibrary и Cochrane Library, опубликованных в период с января 2008 по декабрь 2018 г., которые сравнивали результаты применения методик минимально инвазивного (MIS-TLIF) и открытого (Open-TLIF) трансфораминального межтелового спондилодеза в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Для дихотомических переменных рассчитаны относительный риск и 95% доверительный интервал, в свою очередь для непрерывных переменных использованы стандартизированная разница средних значений и их 95% доверительных интервалов с использованием модели случайных эффектов. **Результаты.** В метаанализ вошло 21 проспективное когортное исследование, из них 3 являлись рандомизированными контролируемые клиническими. Всего оценены результаты хирургического лечения 1762 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. В группе MIS-TLIF верифицированы достоверно меньшие параметры длительности оперативного вмешательства ($p < 0,00001$), объема интраоперационной кровопотери ($p < 0,00001$), сроков послеоперационного стационарного лечения ($p < 0,00001$), экономических затрат на лечение ($p < 0,00001$) и количества периоперационных неблагоприятных последствий ($p = 0,006$). При этом продолжительность интраоперационной флюороскопии зарегистрирована значимо меньше в группе Open-TLIF ($p < 0,00001$). **Заключение.** Способ MIS-TLIF в сравнении с методикой Open-TLIF имеет достоверно низкие объективные показатели, характеризующие травматичность хирургического вмешательства, а также связанные с этим риски развития нежелательных последствий, продолжительность госпитализации и финансовые затраты на лечение пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. При этом в группе MIS-TLIF подтверждено значимо большее время интраоперационного облучения, что обусловлено техническими особенностями выполнения чрескожных закрытых манипуляций при отсутствии прямой визуализации оперируемого сегмента.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, трансфораминальный межтеловой спондилодез, транспедикулярная стабилизация, минимально инвазивная спинальная хирургия, метаанализ, проспективные когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования.

(Для цитирования: Бывальцев В.А., Калинин А.А., Шепелев В.В. Сравнение результатов и экономической эффективности минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза: метаанализ проспективных когортных исследований. Вестник РАМН. 2019;74(2):125–135. doi: 10.15690/vramn1093)

Введение

Ригидная стабилизация поясничных сегментов является общепринятым оперативным вмешательством при большинстве клинически значимых спинальных патологий — дегенеративных заболеваниях, травматических повреждениях и деформациях позвоночника [1, 2].

В настоящее время существуют различные варианты поясничного спондилодеза, осуществляемого из переднего, бокового, заднего и заднебокового доступов [3]. При этом установлено, что техника открытого одностороннего (трансфораминального) подхода (open transforaminal

lumbar interbody fusion, Open-TLIF) сопровождается минимальной тракцией невралжных структур и эффективной реконструкцией позвоночного канала для оптимальной и безопасной прямой декомпрессии [4]. Тем не менее такой вид вмешательства сопряжен со значимым повреждением паравертебральных тканей при доступе, что сопровождается выраженным послеоперационным болевым синдромом и снижением функциональной активности пациентов [5, 6].

Минимально инвазивный трансфораминальный поясничный спондилодез (minimally invasive surgery transforaminal lumbar interbody fusion, MIS-TLIF) стано-

вится наиболее популярным методом лечения в современной вертебрологии [7]. Это связано с низким ятрогенным повреждением мышц, связок и костной ткани при выполнении всех этапов оперативного вмешательства [8]. Но при этом ограниченное рабочее пространство, значимая интраоперационная лучевая нагрузка и высокое число осложнений, связанное с длительной кривой обучения, являются сдерживающими факторами для широкого применения такой технологии большинством спинальных хирургов [9, 10]. В свою очередь, накопление опыта выполнения минимально инвазивных хирургических вмешательств создает предпосылки к сокращению времени операции и предупреждению рисков развития периоперационных неблагоприятных последствий. В связи с этим анализ результатов современных клинических исследований является особенно актуальным.

В настоящее время имеется противоречивая информация о сравнении клинической эффективности методик MIS-TLIF и Open-TLIF, что в первую очередь связано со значимой долей субъективизма при интерпретации данных уровня болевого синдрома и функционального статуса [4, 9]. Для этого важным является объективная оценка минимально инвазивных и традиционных хирургических методик с целью достоверного сравнения их результатов.

При этом, несмотря на очевидную клиническую эффективность MIS-TLIF и сопоставимые рентгенологические данные о формировании полноценного костного блока с Open-TLIF [5, 6], имеются указания на

повышенную ионизирующую нагрузку при выполнении чрескожных манипуляций вследствие отсутствия прямой визуализации оперируемого сегмента [2, 11]. Это способствует повышенному интересу к изучению радиационной нагрузки на медицинский персонал и пациента при методике MIS-TLIF.

Все вышеперечисленное явилось побудительным моментом к проведению настоящего метаанализа.

Цель исследования — провести метаанализ, основанный на результатах проспективных когортных клинических исследований, которые сравнивают результаты применения методик минимально инвазивного и открытого трансфораминального межтелового спондилодеза в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Методы

Стратегия поиска и отбора литературных данных

Осуществлен поиск проспективных когортных клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, eLibrary и Cochrane Library, опубликованных в период с января 2008 по декабрь 2018 г., которые сравнивали результаты применения методик минимально инвазивного (MIS-TLIF) и открытого (Open-TLIF) трансфораминального межтелового спондилодеза в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями

*V.A. Byvaltsev^{1, 2, 3}, A.A. Kalinin¹, V.V. Shepelev¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

Comparison of Results and Cost-Effectiveness of Minimally Invasive and Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Background: Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MIS-TLIF) is becoming the most popular treatment method in modern vertebral surgery. But at the same time, limited working space, significant intraoperative radiation exposure and high risks of developing perioperative complications associated with a long learning curve are constraints for the widespread use of this technology by most spinal surgeons. **Aims:** to conduct a meta-analysis based on the results of prospective cohort clinical studies that compare the results of the application of minimally invasive and open transforaminal interbody spinal fusion techniques in treating patients with degenerative lumbar diseases. **Materials and methods:** A search for randomized clinical trials was conducted in the Pubmed, EMBASE, eLibrary and Cochrane Library databases published from January 2008 to December 2018, which compared the results of minimally invasive (MIS-TLIF) and open (Open-TLIF) techniques transforaminal interbody fusion in treating patients with degenerative diseases of the lumbar spine. For dichotomous variables, the relative risk and 95% confidence interval were calculated; in turn, standardized difference of mean values and their 95% confidence intervals were used for continuous variables, using the random effects model. **Results:** The meta-analysis included 21 prospective cohort studies, three of which were randomized controlled clinical trials. The results of the surgical treatment of 1762 patients with degenerative diseases of the lumbar spine were evaluated in total. In the MIS-TLIF group, reliably smaller parameters of the duration of surgical intervention ($p < 0.00001$), the volume of intraoperative blood loss ($p < 0.00001$), the timing of postoperative inpatient treatment ($p < 0.00001$), the economic costs of treatment ($p < 0.00001$) and the number of perioperative adverse effects ($p = 0.006$). At the same time, the duration of intraoperative fluoroscopy is registered significantly less in the Open-TLIF group ($p < 0.00001$). **Conclusions:** The MIS-TLIF method in comparison with the Open-TLIF method has significantly lower objective indicators characterizing the invasiveness of the surgical intervention, as well as the development of undesirable consequences, the associated shorter duration of hospitalization and financial costs for treating patients with degenerative diseases of the lumbar spine. At the same time, significantly more time of intraoperative irradiation was confirmed, due to the technical features of performing transcutaneous closed manipulations in the absence of direct visualization of the operated segment in the MIS-TLIF group.

Key words: lumbar spine, degenerative diseases, transforaminal interbody spinal fusion, transpedicular stabilization, minimally-invasive spinal surgery, meta-analysis, prospective cohort studies, randomized controlled studies.

(For citation: Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV. Comparison of Results and Cost-Effectiveness of Minimally Invasive and Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):125–135. doi: 10.15690/vramn1093)

поясничного отдела позвоночника. Поиск литературных данных осуществлен двумя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения работы в метаанализ, решение принималось коллегиально с участием всего авторского коллектива. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA [12].

На начальном этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «degenerative disease», «lumbar spine», «transforaminal interbody fusion», «TLIF», «minimally invasive spine surgery», «MIS», «open», «clinical outcomes», «radiological outcomes» «X-ray exposure», «cost-effectiveness» для англоязычных систем и «дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника», «трансфораминальный межтеловой спондилодез», «минимально инвазивная хирургия», «открытая хирургия», «клинические исходы», «рентгенологические результаты», «интраоперационная рентгеноскопия», «экономическая эффективность» для русскоязычных баз, а также ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. Затем просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. В последующем изучали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рис. 1).

Критерии соответствия

С целью сравнения эффективности двух указанных видов оперативных вмешательств определены следующие критерии соответствия литературных источников:

- 1) включенные исследования: проспективные когортные клинические исследования, анализирующие результаты применения методик минимально инвазивного и открытого трансфораминального межтелового спондилодеза у взрослых пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника и соответствующей неврологической симптоматикой;
- 2) виды оперативных вмешательств: исследования, сравнивающие методики минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза с применением различных имплантатов;
- 3) исходы: исследования, анализирующие результаты выполнения указанных видов оперативных вмешательств по следующим параметрам:
 - длительность оперативного вмешательства;
 - объем интраоперационной кровопотери;
 - продолжительность интраоперационной флюороскопии;
 - сроки послеоперационного стационарного лечения;
 - экономические затраты на лечение;
 - количество нежелательных осложнений;
- 4) наличие полнотекстового формата статьи на английском или русском языках.

Оценка риска предвзятости исследований

Каждое рандомизированное клиническое исследование, включенное в данный метаанализ, оценено с помощью опции «Оценка риска предвзятости исследования» программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) по следующим параметрам:

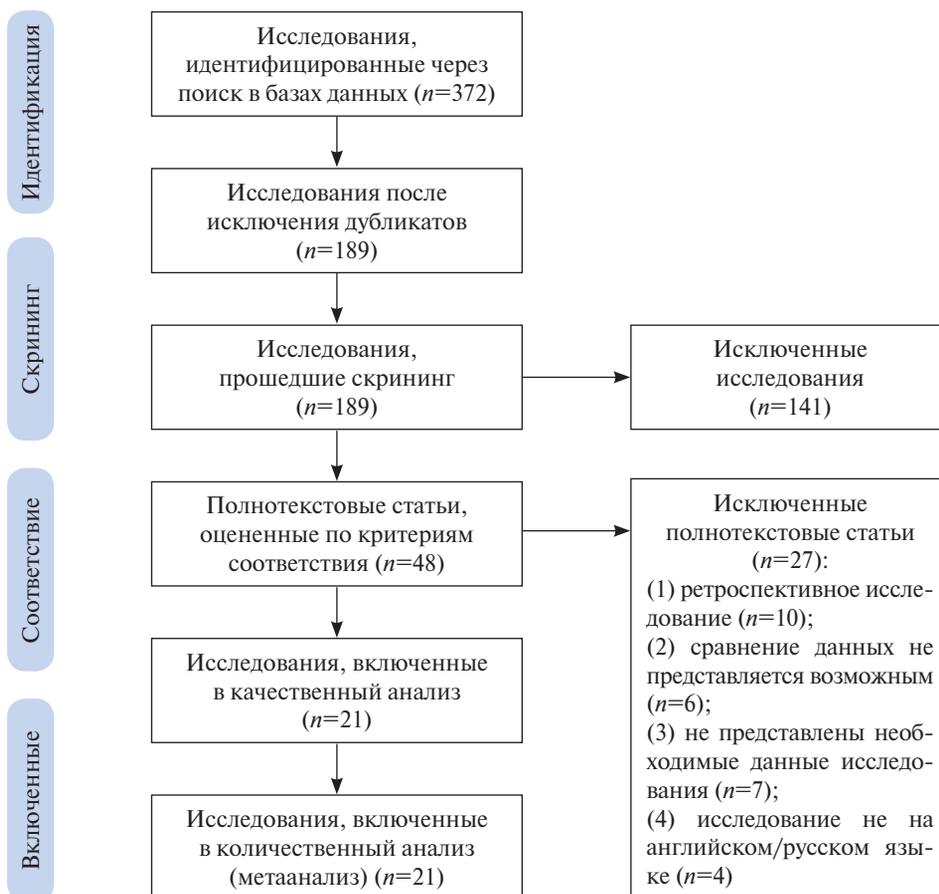


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в метаанализ

Исследования	Параметры предвзятости					
	Генерация последовательности данных	Сокрытие данных исследования	Использование процедуры ослепления	Неполный перечень полученных данных исследования	Выборочное представление результатов исследования	Иные параметры
[16]	■	■	■	■	■	■
[6]	■	■	■	■	■	■
[26]	■	■	■	■	■	■

Рис. 2. Оценка риска предвзятости для каждого исследования, включенного в метаанализ

Примечание. ■ — низкий риск, ■ — неопределенный риск, ■ — высокий риск.

- 1) генерация последовательности данных;
- 2) сокрытие данных исследования;
- 3) использование процедуры ослепления;
- 4) неполный перечень полученных данных исследования;
- 5) выборочное представление результатов исследования;
- 6) иные параметры предвзятости (рис. 2).

Суммарные оцененные риски предвзятости для всех исследований разделены на «низкие», «неопределенные» и «высокие» (рис. 3). Для оценки методологического качества нерандомизированных проспективных клинических исследований использована шкала Ньюкасл-Оттава (Newcastle-Ottawa Scale) [13].

Статистический анализ данных

Для дихотомических переменных рассчитаны относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ), в свою очередь для непрерывных переменных использованы стандартизованная разница средних значений (СРС) и их 95% ДИ с использованием модели случайных эффектов (МСЭ). Оценка степени гетерогенности выполнена с помощью коэффициента I². При значении коэффициента I² менее 25% исследования считались гомогенными, от 25 до 50% — низкой степени, от 50 до 75% — умеренной степени, более 75% — высокой степени гетерогенности. Асимметрия исследования анализировалась с помощью построения воронкообразной диаграммы и линейного регрессионного теста Эггера (Egger test). Построение древовидных диаграмм выполнено с по-

мощью программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания). Достоверными считались различия p ≤ 0,05.

Результаты

Поиск литературных данных Согласно критериям соответствия, в настоящий метаанализ вошло 21 проспективное когортное исследование, из которых три являлись рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями, включающими результаты хирургического лечения 1762 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Общая характеристика исследований, включенных в проведенный анализ, представлена в табл.

Во всех исследованиях, соответствующих критериям включения в данный метаанализ, представлена необходимая информация о применении минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза.

Длительность оперативного вмешательства

Информация о длительности оперативного вмешательства с использованием минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза представлена в 19 проспективных когортных исследованиях [2, 5, 6, 8, 10, 14–27]. Отмечена статистически значимо меньшая продолжительность операции в группе MIS-TLIF: СРС=-0,48; 95% ДИ -1,41–0,45; p<0,00001; I²=98% (рис. 4).

Объем интраоперационной кровопотери

В 19 проспективных когортных исследованиях, включенных в данный метаанализ [2, 5, 6, 8, 10, 14–24, 26–28], представлена информация об объеме интраоперационной кровопотери при выполнении операций ригидной стабилизации. Верифицированы меньшие значения размера кровопотери в группе MIS-TLIF: СРС=-2,33; 95% ДИ -2,96...-1,70; p<0,00001; I²=96% (рис. 5).

Продолжительность интраоперационной флюороскопии

Информация о продолжительности интраоперационной флюороскопии при выполнении операции трансфораминального межтелового спондилодеза и траспедикулярной стабилизации представлена в 9 исследованиях, включенных в настоящий метаанализ [2, 5, 6, 10, 14, 16, 18, 23, 25]. В значениях длительности интраопераци-

128

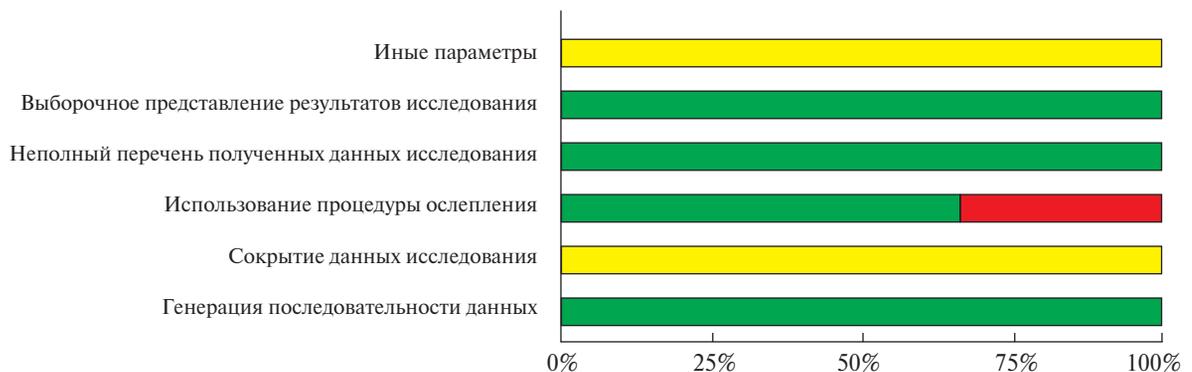


Рис. 3. Суммарные риски предвзятости для всех исследований, включенных в метаанализ

Примечание. ■ — низкий риск, ■ — неопределенный риск, ■ — высокий риск.

Таблица. Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Год	Страна	Тип исследования	Число пациентов		Средний возраст, лет		Пол муж/жен		Длительность операции, мин		Объем кровопотери, мл		Рентгеновское излучение, сек		Осложнения, %		Период наблюдения, мес	Балл по шкале Newcastle-Ottawa
				MIS-TLIF	Опен-TLIF	MIS-TLIF	Опен-TLIF	MIS-TLIF	Опен-TLIF	MIS-TLIF	Опен-TLIF	MIS-TLIF	Опен-TLIF	MIS-TLIF	Опен-TLIF				
[14]	2009	Сингапур	ПКИ	29	29	54,1 (26,4–73,6)	52,5 (23,8–71,3)	5/24	5/24	216,4±48	170,5±32	150±80	681±200	105,5±14	35,2±5	6,9	13,8	24–48	7
[28]	2009	Швейцария	ПКИ	18	18	45,5	48,1	-	-	н/д	н/д	456±532,4	961±532,4	н/д	н/д	16,7	5,6	22/24	6
[15]	2010	Китай	ПКИ	32	30	51,4±7,2	52±6,4	18/14	14/16	159,2±21,7	142,8±22,5	399,8±125,8	517±147,8	н/д	н/д	18,7	16,7	24	6
[16]	2010	Китай	ПКИ/РКИ	42	43	47,9±8,5	53,2±10,6	13/19	16/27	456±32	145±27	264±89	673±145	84±21	37±19	11,9	9,3	26,3	-
[10]	2011	Китай	ПКИ	41	38	51,4±15,3	57,3±12,1	24/17	25/15	168,7±36,4	145±26,8	207,7±57,6	258,9±122,2	92,7±13,8	43,9±10,2	7,3	13,2	24	8
[17]	2012	США	ПКИ	14	7	48,14±13,21	47,28±9,86	4/10	3/4	235±88,36	211±43,23	220,0±207,32	280±207,32	н/д	н/д	0	28,6	24	7
[18]	2012	Сингапур	ПКИ	72	72	52,2±13,8	56,6±14,6	20/52	22/50	166,4±52,1	181,8±45,4	50,6±161	447,4±519,2	49±33,9	17,6±20	9,7	12,5	24	8
[29]	2012	Австралия	ПКИ	37	30	68,56±12,99	67,48±13,19	19/18	16/14	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	5,6	35,7	11,46/18,69	8
[19]	2012	США	ПКИ	33	33	51,67±12,9	49,85±10,72	23/10	21/12	113±32,3	184,5±33,94	125,5±52,175	271±84,91	н/д	н/д	н/д	н/д	6	8
[5]	2013	Сингапур	ПКИ	40	40	56,6±1,63	56,8±1,67	7/33	7/33	185±8,7	166±7	127,3±45,7	405±80	55,2±11,3	16,4±2,1	15	20	60	8
[20]	2014	США	ПКИ	50	50	53,5±12,5	52,6±11,6	16/34	18/32	274±24,8	229±17,6	200±60	350±80	н/д	н/д	10	14	24	7
[2]	2014	Китай	ПКИ	44	38	66,4±6,7	64,1±7,8	19/25	15/23	195,5±28	186,6±23,4	248,4±94,3	576,3±176,2	45,3±11,7	28,9±8,2	11,4	13,2	20,6±4,5/ 20,0±3,3	8
[21]	2014	США	ПКИ	33	33	51,67	49,85	23/10	21/12	115,8±28,2	186±31	124,4±92	380,3±191,2	н/д	н/д	н/д	н/д	6	8
[22]	2014	США	ПКИ	57	11	61,1	56,4	17/40	4/7	161±7,6	375±14	95±20	786±107	н/д	н/д	7	18,2	24	7
[23]	2014	Китай	ПКИ	42	39	56,4±10,7	54,2±9,1	13/29	12/27	127±25	168±37	274±99	645±163	46±21	24±8	19	35,9	36,1 (23–57)	6
[24]	2014	Китай/США	ПКИ	144	54	61	58	61/83	25/29	123±7	225±8	115±0	485±0	н/д	н/д	33,3	87	45	7
[6]	2015	Китай	ПКИ/РКИ	50	50	58,0±13,4	56,1±11,0	18/32	23/27	178,5±17,7	146,3±18,8	183,9±24,2	490,7±75,3	59,8±4,8	22,4±3,4	10	8	24	-
[25]	2016	Индия	ПКИ	36	25	51,55	50,40	10/26	11/14	204±32,4	177,6±34,2	н/д	н/д	57,7±52	8,2±13	5,6	0	36,5	7
[26]	2017	США	ПКИ/РКИ	40	40	51,3	50,1	16/24	17/23	321,92±85,57	296,22±101,01	351,25±198,87	417,5±211,69	н/д	н/д	0	5	6	-
[27]	2017	Китай	ПКИ	30	31	48,2±9,1	48,9±8,89	16/14	23/8	159,2±20,12	113,06±23,19	142,17±72,01	231,29±109,84	н/д	н/д	6,7	6,4	25,6	6
[8]	2018	Китай	ПКИ	79	88	58,1±12,80	55,3±14,0	33/46	38/50	145,5±21,5	151,4±19,9	163,7±49,6	243,3±70,2	н/д	н/д	8,9	11,4	24	8

Примечание. ПКИ — проспективное когортное исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование; MIS-TLIF — минимально инвазивный трансфораминальный спондилодез с транскутанной транспедикулярной фиксацией из парамедианного доступа, Опен-TLIF — трансфораминальный межтеловой спондилодез с открытой транспедикулярной фиксацией из срединного доступа; н/д — нет данных.

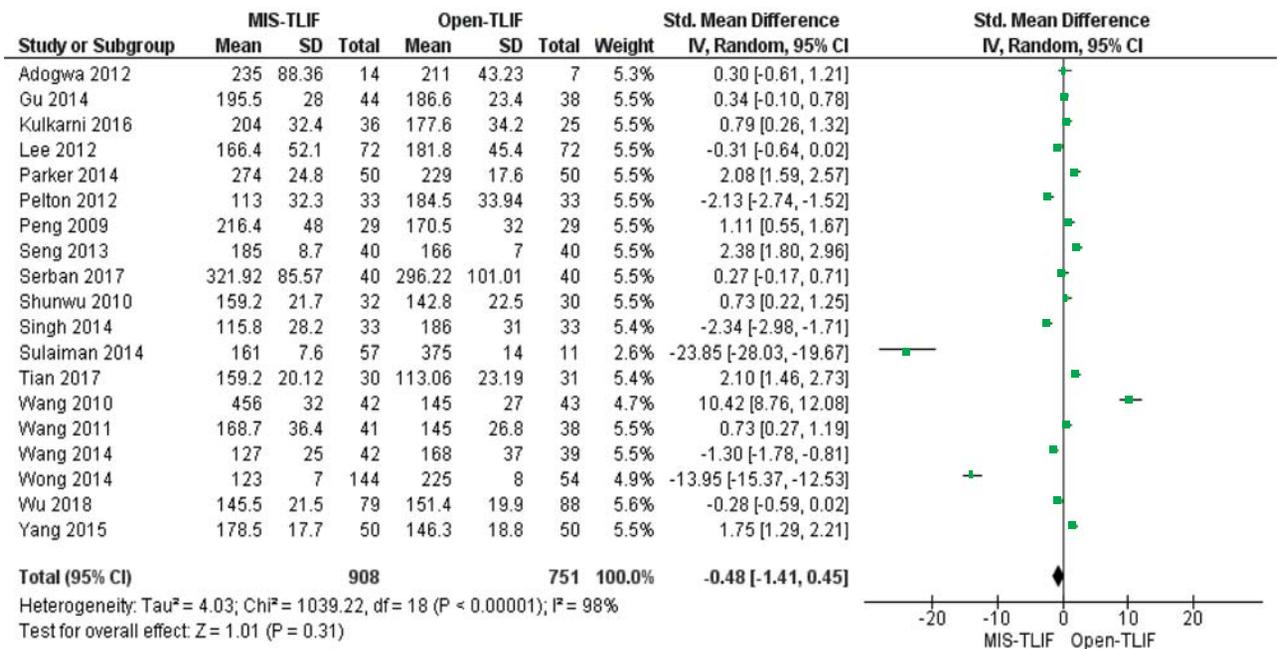


Рис. 4. Древоидная диаграмма длительности оперативного вмешательства (в мин)

Примечание. Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Weight — взвешенный размер эффекта, Total — общее количество пациентов, Std. Mean Difference — стандартизированная разница средних значений, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

130

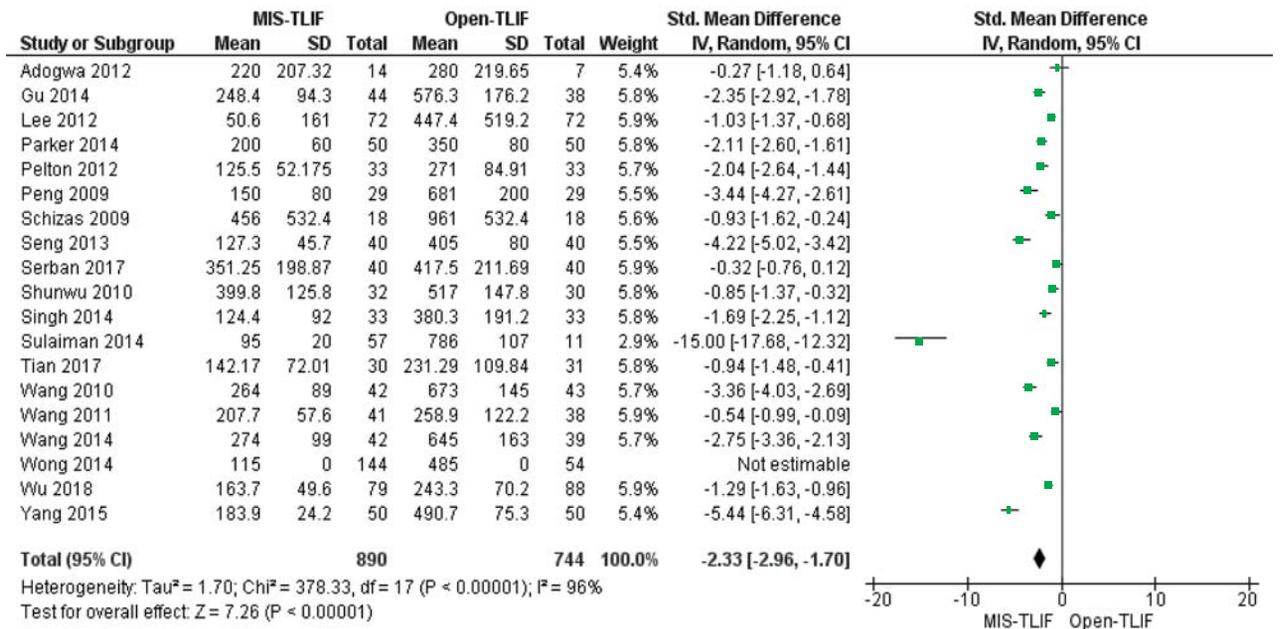


Рис. 5. Древоидная диаграмма объема интраоперационной кровопотери (в мл)

Примечание. Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Weight — взвешенный размер эффекта, Total — общее количество пациентов, Std. Mean Difference — стандартизированная разница средних значений, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

онного использования флюороскопии между исследуемыми группами пациентов выявлено значимо меньшее время последней в группе Open-TLIF: CPC=3,41; 95% ДИ 2,27–4,55; p<0,00001; I²=97% (рис. 6).

Сроки послеоперационного стационарного лечения

Данные о сроках послеоперационного стационарного лечения представлены в 19 проспективных когортных клинических исследованиях [2, 5, 6, 8, 10, 14–22, 24–27, 29]. Объединенный анализ результатов указанных исследований показал статистически значимо меньшую продолжительность госпитализации в группе MIS-TLIF: CPC=-1,56; 95% ДИ -2,03...-1,08; p<0,00001; I²=94% (рис. 7).

Экономические затраты на лечение

Экономические затраты на лечение

Указанные данные отражены в 6 проспективных клинических исследованиях у пациентов, которым выполнены операции MIS-TLIF и Open-TLIF [5, 19–22, 24]. Выполненный метаанализ результатов указанных исследований наглядно продемонстрировал меньшие экономические затраты на лечение пациентов в группе минимально инвазивного трансфораминального пояс-

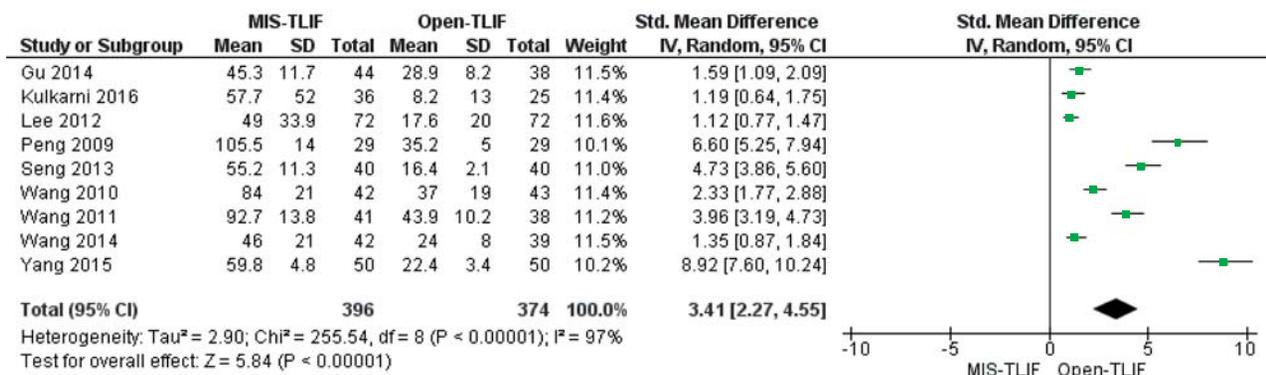


Рис. 6. Древовидная диаграмма продолжительности интраоперационной флюороскопии (в сек)

Примечание. Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Weight — взвешенный размер эффекта, Total — общее количество пациентов, Std. Mean Difference — стандартизированная разница средних значений, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

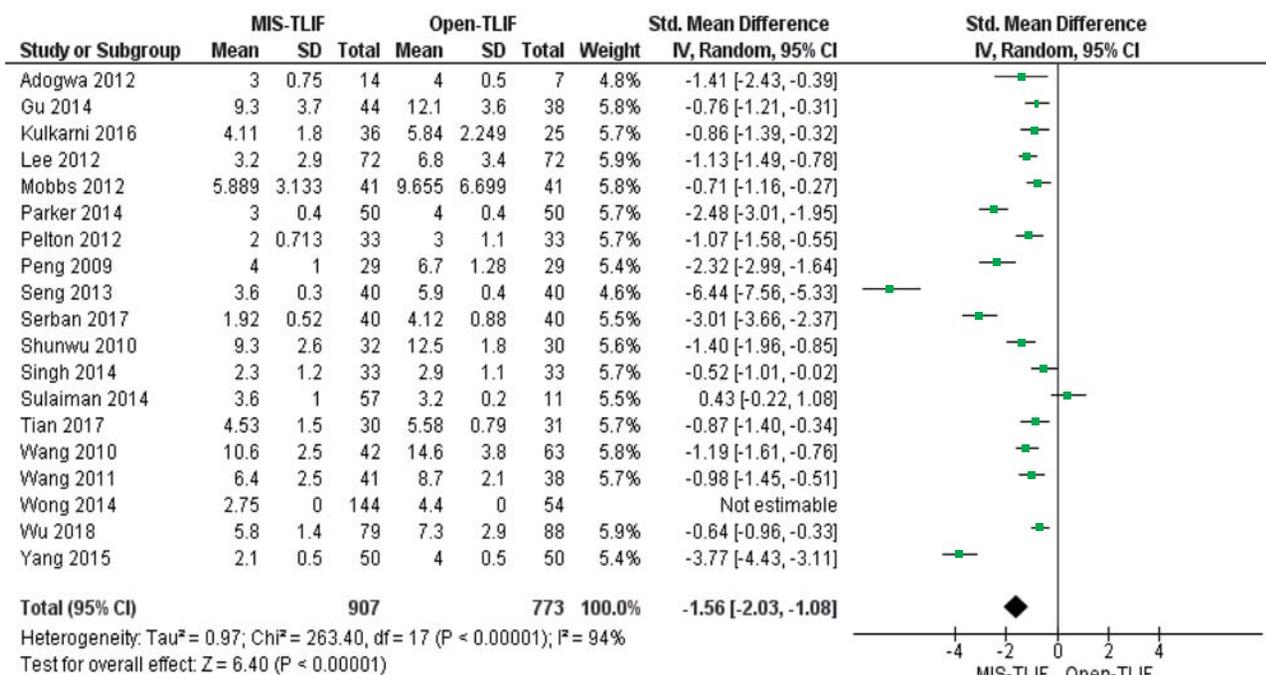


Рис. 7. Древовидная диаграмма сроков послеоперационного стационарного лечения (в днях)

Примечание. Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Weight — взвешенный размер эффекта, Total — общее количество пациентов, Std. Mean Difference — стандартизированная разница средних значений, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

ничного межтелового спондилолиза: CPC=-1,83; 95% ДИ -3,25...-0,42; p<0,00001; I²=96% (рис. 8).

Нежелательные явления

Информация о частоте встречаемости нежелательных явлений у пациентов, которым выполнялись операции

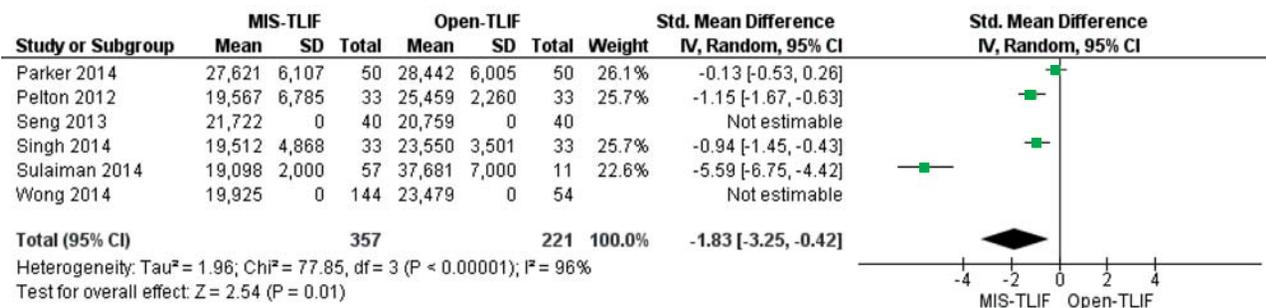
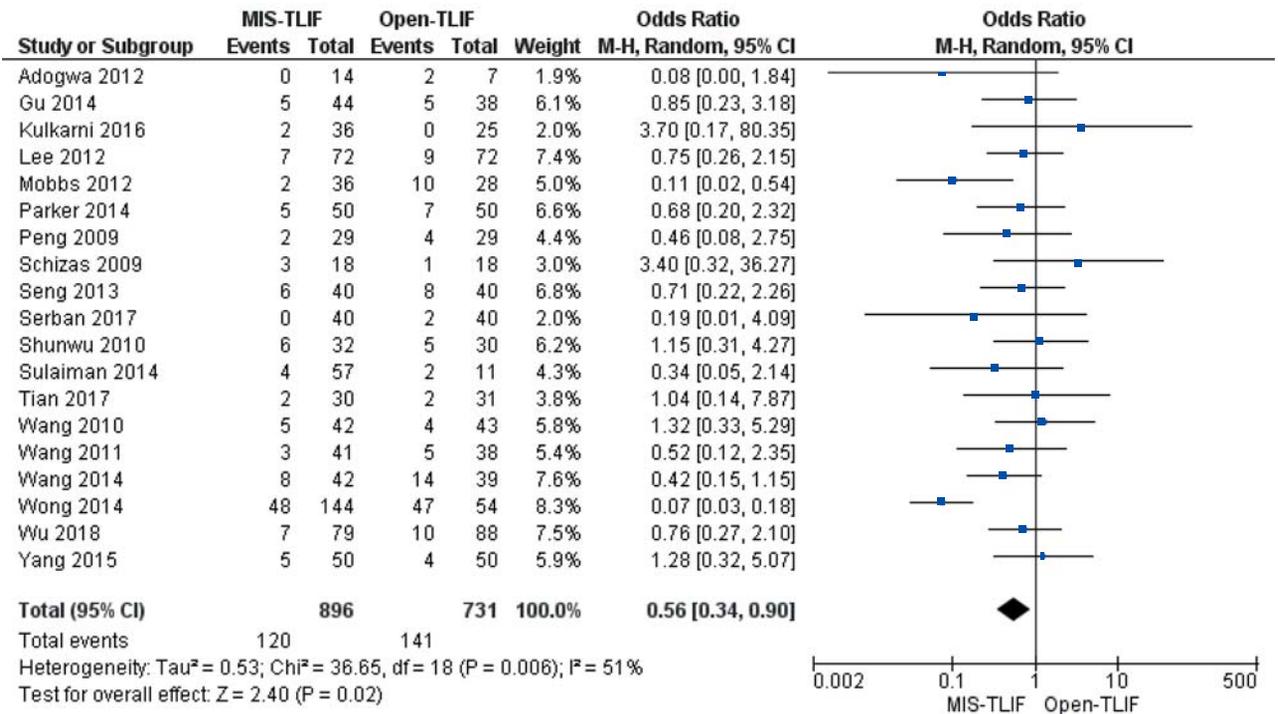


Рис. 8. Древовидная диаграмма объема экономических затрат на лечение пациентов при выполнении ригидной стабилизации

Примечание. Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Weight — взвешенный размер эффекта, Total — общее количество пациентов, Std. Mean Difference — стандартизированная разница средних значений, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.



132 **Рис. 9.** Древовидная диаграмма распространенности нежелательных явлений

Примечание. Events — количество случаев, Total — общее количество пациентов, Weight — взвешенный размер эффекта, Odds Ratio — отношение шансов, М-Н — критерий Мантеля–Хензеля, Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

трансфораминального межтелового спондилодеза и транспедикулярной стабилизации, представлена в 19 исследованиях, включенных в настоящий метаанализ [2, 5, 6, 8, 10, 14–18, 20, 22–29]. Значимо меньшее количество верифицированных осложнений между исследуемыми группами пациентов выявлено в группе MIS-TLIF: CPC=0,56; 95% ДИ 0,34–0,90; p=0,006; I²=51% (рис. 9).

Обсуждение

Поиск литературных источников в различных базах данных показал наличие нескольких метаанализов, оценивающих эффективность использования MIS-TLIF и Open-TLIF в хирургическом лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника по параметрам, соответствующим критериям включения в исследование.

N. Tian с соавт. [30] показали отсутствие разницы по длительности операции между группами MIS-TLIF и Open-TLIF (CPC=2,10; 95% ДИ 1,46–2,73). При этом Q. Xie с соавт. [31] указывают на меньшую продолжительность операции в группе MIS-TLIF по сравнению с группой Open-TLIF (CPC=-104,20; 95% ДИ -169,63...-38,76; p=0,83; I²=98%). Согласно результатам настоящего метаанализа, статистически значимо меньшая длительность оперативного вмешательства зарегистрирована в группе MIS-TLIF в сравнении с группой Open-TLIF (CPC=-0,48; 95% ДИ -1,41–0,45; p<0,00001; I²=98%). Мы считаем, что полученные данные характеризуют накопление опыта выполнения минимально инвазивных вмешательств с доминирующим характером влияния кривой обучения, которая существует в начале использования манипуляций в ограниченном пространстве без прямой визуализации оперируемого сегмента позвоночника. Кроме этого, имеют значение протяженность хирургического доступа

и время, которое необходимо затратить на ушивание операционной раны.

Q. Xie с соавт. [31] и A. Li с соавт. [32] указывают на меньшую интраоперационную кровопотерю со снижением необходимости в послеоперационном дренировании у пациентов после проведения MIS-TLIF по сравнению с Open-TLIF: CPC=-317,94; 95% ДИ -381,08...-254,80; p<0,00001; I²=94% и CPC=-291,46; 95% ДИ -366,66...-216,47; p<0,00001; I²=88,8% соответственно. Нами также выявлен статистически значимо меньший объем кровопотери у пациентов после выполнения минимально инвазивного спондилодеза (CPC=-2,33; 95% ДИ -2,96...-1,70; p<0,00001; I²=96%), что указывает на снижение повреждения кожи, паравертебральных мышц и костных структур за счет использования тубулярных ретракторных систем, специализированного инструментария и специфичной формы стабилизирующих конструкций. Это способствует осуществлению хирургических манипуляций в узком анатомическом коридоре из небольшого кожного разреза и с меньшей атрофией параспинальных мышц.

Основным недостатком MIS-TLIF, по данным S. Kim с соавт. [11], является высокая доза интраоперационного облучения хирурга и пациента — 94,21 (91,51–96,91) сек в группе MIS-TLIF против 39,42 (38,01–40,83) сек в группе Open-TLIF. Это создает риски развития злокачественных новообразований и наследственной патологии. Установлено, что теоретический риск развития онкопатологии после односегментарного ригидного спондилодеза увеличивается на 36,4×10⁻⁶ и 87,0×10⁻⁶ после Open-TLIF и MIS-TLIF соответственно [33]. При этом риски формирования наследственных заболеваний составляют 0,0001% после Open-TLIF и 0,0003% после MIS-TLIF [34]. В проведенном исследовании также верифицировано статистически значимо большее время интраоперационной флюороскопии при выполнении MIS-TLIF по сравнению с Open-TLIF (CPC=3,41; 95% ДИ 2,27–4,55; p<0,00001;

$I^2=97\%$). В связи с этим актуальным в настоящее время является поиск путей снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал и пациента за счет использования компьютерной навигации [27] и симультанных приемов, позволяющих за один рентгеновский снимок проводить манипуляции на разных сегментах позвоночника [35].

По данным N. Khan с соавт. [36] установлена статистически значимо меньшая продолжительность пребывания пациента в стационаре после операции MIS-TLIF в сравнении с Open-TLIF (в ретроспективных когортных исследованиях: СРС=-1,32; 95% ДИ -1,39...-1,25; $p<0,00001$; $I^2=98\%$; в проспективных когортных исследованиях: СРС=-1,18; 95% ДИ -1,32...-1,04; $p<0,00001$; $I^2=91\%$). Такие же результаты получены и в проведенном метаанализе: СРС=-1,56; 95% ДИ -2,03...-1,08; $p<0,00001$; $I^2=94\%$. Это подтверждает малотравматичный характер вмешательства в группе MIS-TLIF, что сопровождается меньшим локальным болевым синдромом и способствует безопасной маршрутизации пациента на амбулаторный этап без необходимости удлинения сроков стационарного лечения.

Затраты государства на операцию и реабилитацию пациентов являются важной составляющей при выборе способа хирургического лечения [19, 20]. Немногочисленные исследования экономической эффективности MIS-TLIF в сравнении с Open-TLIF показали, что периоперационная стоимость открытых оперативных вмешательств в среднем в 2 раза выше по сравнению с минимально инвазивными [9], но при этом имеется значительный разброс экономических затрат на лечение между группами MIS-TLIF и Open-TLIF (\$19,567 и \$25,459 [19], \$27,621 и \$28,442 [20], \$19,512 и \$23,550 [21], \$19,098 и \$37,681 соответственно [22]), что обусловлено существенным влиянием на конечный экономический результат стоимости имплантатов, расходов на медикаменты и лабораторные анализы. Проведенное исследование также показало значимо меньшие экономические затраты при выполнении MIS-TLIF в сравнении с Open-TLIF (СРС=-1,83; 95% ДИ -3,25...-0,42; $p<0,00001$; $I^2=96\%$). Это объясняется быстрым возвратом к прежней трудовой деятельности за счет восстановления функциональной активности при незначимом повреждении паравертебральных тканей, меньшим употреблением медикаментов за счет снижения уровня послеоперационного болевого синдрома и меньшим числом повторных госпитализаций в связи с низким риском развития периоперационных осложнений в группе пациентов, прооперированных по методике MIS-TLIF [37–39].

При анализе специализированной литературы указывается информация о неоднородности регистрируемых осложнений после MIS-TLIF и Open-TLIF. W. Hu с соавт. показано меньшее число неблагоприятных последствий в группе минимально инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств [37], при этом в метаанализе K. Phan с соавт. [40] отмечено сопоставимое количество осложнений после MIS-TLIF и Open-TLIF (СРС=0,77; 95% ДИ 0,52–1,15; $p=0,20$; $I^2=32\%$). Для обеих хирургических методик характерными осложнениями являются мальпозиция используемых конструкций, неполноценный спондилодез, повреждение невралных структур и инфекция области хирургического вмешательства [30, 35]. По данным N. Tian с соавт. [30] установлены более высокий уровень неправильного положения имплантата и формирование псевдоартроза в группе MIS-TLIF, высокие уровни повреждения твердой мозговой оболочки и инфекционных осложнений в группе Open-

TLIF. Однако при этом ни одно из различий не было статистически значимым, статистические доказательства гетерогенности также отсутствовали ($I^2=0\%$, $p>0,1$). W. Hu с соавт. [37] в своем исследовании также акцентируют внимание на наиболее часто регистрируемых неблагоприятных последствиях — инфекциях области хирургического вмешательства, венозных тромбоэмболических осложнениях (ВТЭО), повреждении твердой мозговой оболочки и мальпозиции конструкций в 54 случаях из 455 (11,87%) в группе MIS-TLIF и в 64/446 (14,35%) в группе Open-TLIF.

При изучении специализированной литературы данные о достоверной вероятности развития осложнений в зависимости от его типа немногочисленны. Так, K. Phan с соавт. [40] описывают меньшее число инфекционных осложнений в группе MIS-TLIF по сравнению с Open-TLIF и сопоставимое число повреждений твердой мозговой оболочки (СРС=0,27; 95% ДИ 0,14–0,53; $p=0,0001$; $I^2=0\%$ и СРС=0,59; 95% ДИ 0,28–1,22; $p=0,15$; $I^2=32\%$ соответственно). N. Tian с соавт. [30] не выявили значимых различий по частоте встречаемости мальпозиции металлоконструкций, инфекции области хирургического вмешательства, травмы невралных структур и псевдоартроза ($I^2=0\%$, $p>0,1$).

Предполагается, что при достижении кривой обучения происходит снижение числа неблагоприятных последствий операции MIS-TLIF за счет сокращения осложнений, связанных с техническими особенностями вмешательства. Так, более поздние исследования, в том числе проведенный метаанализ, подтверждают меньшую регистрацию периоперационных осложнений при использовании малотравматичных технологий, но при этом отсутствуют статистически значимые межгрупповые различия (RR=0,84; 95% ДИ 0,58–1,21; $p=0,35$) [41].

Таким образом, развитие минимально инвазивной хирургии является не естественным ее преобразованием, а отдельным видом оказания специализированной нейрохирургической помощи при патологии позвоночника [4]. Целью таких вмешательств является минимизация хирургической агрессии для быстрого функционального восстановления и полноценной социально-бытовой реабилитации пациентов [1]. Несмотря на то, что технически процедура MIS-TLIF более сложна, требует длительной кривой обучения и наличия специализированного оборудования, продемонстрирована ее высокая клиническая эффективность [2, 6], в связи с чем использование минимально инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств для эффективного лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, а также с целью снижения экономических затрат современного здравоохранения является в настоящее время перспективным направлением.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд недостатков, которые необходимо обозначить. Во-первых, в метаанализе представлены пациенты с различными дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника без учета ведущей нозологической формы патологии (спондилолистез, стеноз, нестабильность, деформация). Во-вторых, во включенных в метаанализ исследованиях отсутствовала информация о длительности обучения и степени владения спинальными хирургами навыками минимально инвазивного трансфораминального межтелового спондилодеза, что значительно снижает достоверность полученных результатов. В-третьих, анализировались все проспектив-

ные исследования, соответствующие критериям включения без учета количества оперированных сегментов. И, в-четвертых, найдено только три рандомизированных исследования, удовлетворяющих критериям включения в анализ, при этом во всех случаях не зарегистрировано низкого риска предвзятости по всем параметрам, что также могло повлиять на результаты метаанализа.

Заключение

Проведенный метаанализ показал, что способ MIS-TLIF в сравнении с методикой Open-TLIF имеет достоверно низкие объективные показатели, характеризующие травматичность хирургического вмешательства, а также связанные с этим риски развития нежелательных последствий, продолжительность госпитализации и финансовые затраты на лечение пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. При этом подтверждено значимо большее время интраоперационного облучения, что обусловлено техническими особенностями выполнения чрескожных закрытых манипуляций без прямой визуализации оперируемого сегмента в группе MIS-TLIF. Необходимо дальнейшее вы-

полнение метаанализов, включающих методологически качественные рандомизированные клинические исследования с детальным анализом степени повреждения паравертебральных тканей при лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, оперированных с применением технологий MIS-TLIF и Open-TLIF.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Бывальцев В.А. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Калинин А.А. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста; Шепелев В.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2015. — Т.79. — №3 — С. 45–54. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Belykh EG, et al. Optimization of segmental lumbar spine instability treatment using minimally invasive spinal fusion technique. *Zh Vopr Neurokhir im NN Burdenko*. 2015;79(3):45–54. (In Russ.)] doi: 10.17116/neiro201579345-54.
2. Gu G, Zhang H, Fan G, et al. Comparison of minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion in two-level degenerative lumbar disease. *Int Orthop*. 2014;38(4):817–824. doi: 10.1007/s00264-013-2169-x.
3. Belykh E, Kalinin AA, Martirosyan NL, et al. Facet joint fixation and anterior, direct lateral, and transforaminal lumbar interbody fusions for treatment of degenerative lumbar disc diseases: retrospective cohort study of a new minimally invasive technique. *World Neurosurg*. 2018;114:e959–e968. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.121.
4. Lin EY, Kuo YK, Kang YN. Effects of three common lumbar interbody fusion procedures for degenerative disc disease: a network meta-analysis of prospective studies. *Int J Surg*. 2018;60:224–230. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.11.009.
5. Seng C, Siddiqui MA, Wong KP, et al. Five-year outcomes of minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion: a matched-pair comparison study. *Spine*. 2013;38:2049–2055. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a8212d.
6. Yang Y, Liu B, Rong LM, et al. Microendoscopy-assisted minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for lumbar degenerative disease: short-term and medium-term outcomes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21319–21326.
7. Patel AA, Zfass-Mendez M, Lebowitz NH, et al. Minimally invasive versus open lumbar fusion: a comparison of blood loss, surgical complications, and hospital course. *Iowa Orthop J*. 2015;35:130–134.
8. Wu AM, Hu ZC, Li XB, et al. Comparison of minimally invasive and open transforaminal lumbar interbody fusion in the treatment of single segmental lumbar spondylolisthesis: minimum two-year follow up. *Ann Transl Med*. 2018;6(6):105. doi: 10.21037/atm.2018.02.11.
9. Goldstein CL, Phillips FM, Rampersaud YR. Comparative effectiveness and economic evaluations of open versus minimally invasive posterior or transforaminal lumbar interbody fusion: a systematic review. *Spine*. 2016;41 Suppl 8:S74–89. doi: 10.1097/BRS.0000000000001462.
10. Wang HL, Lü FZ, Jiang JY, et al. Minimally invasive lumbar interbody fusion via MAST Quadrant retractor versus open surgery: a prospective randomized clinical trial. *Chin Med J*. 2011;124:3868–3874.
11. Kim CH, Lee CH, Kim KP. How high are radiation-related risks in minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion compared with traditional open surgery: a meta-analysis and dose estimates of ionizing radiation. *Clin Spine Surg*. 2016;29(2):52–59. doi: 10.1097/BSD.0000000000000351.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1–34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
13. Wells GA, Shea B, O’Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [Accessed July 31, 2018]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
14. Peng CW, Yue WM, Poh SY, et al. Clinical and radiological outcomes of minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine*. 2009;34(13):1385–1389. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a4e3be.
15. Shunwu F, Xing Z, Fengdong Z, Xiangqian F. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of degenerative lumbar diseases. *Spine*. 2010;35:1615–1620. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c70fe3.
16. Wang J, Zhou Y, Zhang ZF, et al. Comparison of one-level minimally invasive and open transforaminal lumbar interbody fusion in degenerative and isthmic spondylolisthesis grades I and 2. *Eur Spine J*. 2010;19:1780–1784. doi: 10.1007/s00586-010-1404-z.
17. Adogwa O, Johnson K, Min ET, et al. Extent of intraoperative muscle dissection does not affect long-term outcomes after minimally invasive surgery versus open-transforaminal lumbar interbody fusion surgery: a prospective longitudinal cohort study.

- Surg Neurol Int.* 2012;3(Suppl 5):S355–361. doi: 10.4103/2152-7806.103868.
18. Lee KH, Yue WM, Yeo W, et al. Clinical and radiological outcomes of open versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2012;21:2265–2270. doi: 10.1007/s00586-012-2281-4.
 19. Pelton MA, Phillips FM, Singh K. A comparison of perioperative costs and outcomes in patients with and without workers' compensation claims treated with minimally invasive or open transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine.* 2012;37(22):1914–1919. doi: 10.1097/BRS.0b013e318257d490.
 20. Parker SL, Mendenhall SK, Shau DN, et al. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion for degenerative spondylolisthesis: Comparative effectiveness and cost-utility analysis. *World Neurosurg.* 2014;82:230–238. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.041.
 21. Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. A perioperative cost analysis comparing single-level minimally invasive and open transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine J.* 2014;14(8):1694–1701. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.053.
 22. Sulaiman WA, Singh M. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion for degenerative spondylolisthesis grades 1–2: patient-reported clinical outcomes and cost-utility analysis. *Ochsner J.* 2014;14:32–37.
 23. Wang J, Zhou Y, Feng Zhang Z, et al. Comparison of the clinical outcome in overweight or obese patients after minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion. *J Spinal Disord Tech.* 2014;27(4):202–206. doi: 10.1097/BSD.0b013e31825d68ac.
 24. Wong AP, Smith ZA, Stadler JA, et al. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MI-TLIF): Surgical technique, long-term 4-year prospective outcomes and complications compared with an open TLIF cohort. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25:279–304. doi: 10.1016/j.nec.2013.12.007.
 25. Kulkarni AG, Bohra H, Dhruv A, et al. Minimal invasive transforaminal lumbar interbody fusion versus open transforaminal lumbar interbody fusion. *Indian J Orthop.* 2016;50(5):464–472. doi: 10.4103/0019-5413.189607.
 26. Serban D, Calina N, Tender G. Standard versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: a prospective randomized study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7236970. doi: 10.1155/2017/7236970.
 27. Tian W, Xu YF, Liu B, et al. Computer-assisted minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion may be better than open surgery for treating degenerative lumbar disease. *Clin Spine Surg.* 2017;30(6):237–242. doi: 10.1097/BSD.000000000000165.
 28. Schizas C, Tzinieris N, Tsiroidis E, Kosmopoulos V. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion: evaluating initial experience. *Int Orthop.* 2009;33:1683–1688. doi: 10.1007/s00264-008-0687-8.
 29. Mobbs RJ, Sivabalan P, Li J. Minimally invasive surgery compared to open spinal fusion for the treatment of degenerative lumbar spine pathologies. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2012;19:829–835. doi: 10.1016/j.jocn.2011.10.004.
 30. Tian NF, Wu YS, Zhang XL, et al. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion: a meta-analysis based on the current evidence. *Eur Spine J.* 2013;22(8):1741–1749. doi: 10.1007/s00586-013-2747-z.
 31. Xie Q, Zhang J, Lu F, et al. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion in obese patients: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):15. doi: 10.1186/s12891-018-1937-6.
 32. Li A, Li X, Zhong Y. Is minimally invasive superior than open transforaminal lumbar interbody fusion for single-level degenerative lumbar diseases: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):241. doi: 10.1186/s13018-018-0941-8.
 33. Ntoukas V, Muller A. Minimally invasive approach versus traditional open approach for one level posterior lumbar interbody fusion. *Minim Invasive Neurosurg.* 2010;53:21–24. doi: 10.1055/s-0030-1247560.
 34. Miller DL, Balter S, Dixon RG, et al. Quality improvement guidelines for recording patient radiation dose in the medical record for fluoroscopically guided procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:11–18. doi: 10.1016/j.jvir.2011.09.004.
 35. Бывальцев В.А., Калинин А.А. Возможности применения минимально инвазивных дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с избыточной массой тела и ожирением // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2018. — №5 — С. 69–80. [Byvaltsev VA, Kalinin AA. Possibilities for the use of minimally invasive dorsal decompressive-stabilizing interventions in patients with overweight and obesity. *Zh Vopr Neurokhir im NN Burdenko.* 2018;(5):69–80. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro20188205169.
 36. Khan NR, Clark AJ, Lee SL, et al. Surgical outcomes for minimally invasive vs open transforaminal lumbar interbody fusion: an updated systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2015;77(6):847–874. doi: 10.1227/NEU.0000000000000913.
 37. Hu W, Tang J, Wu X, et al. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar fusion: a systematic review of complications. *Int Orthop.* 2016;40(9):1883–1890. doi: 10.1007/s00264-016-3153-z.
 38. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Голобородко В.Ю. Оптимизация хирургической помощи и анестезиологического пособия при лечении многоуровневых дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у пациентов с избыточной массой тела и ожирением // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2018. — Т.73. — №6 — С. 401–410. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Goloborodko VYu. Optimization of surgical care and anesthesia in the treatment of multilevel degenerative diseases of the lumbar spine in patients with overweight and obesity. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2018;73(6):401–410. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn996.
 39. Chang F, Zhang T, Gao G, et al. Comparison of the minimally invasive and conventional open surgery approach in the treatment of lumbar stenosis: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore.* 2017;46(4):124–137.
 40. Phan K, Rao PJ, Kam AC, Mobbs RJ. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion for treatment of degenerative lumbar disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2015;24(5):1017–1030. doi: 10.1007/s00586-015-3903-4.
 41. Xie L, Wu WJ, Liang Y. Comparison between minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion and conventional open transforaminal lumbar interbody fusion: an updated meta-analysis. *Chin Med J.* 2016;129(16):1969–1986. doi: 10.4103/0366-6999.187847.

135

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бывальцев Вадим Анатольевич*, д.м.н., профессор [*Vadim A. Byvaltsev*, MD, PhD, professor]

Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10 [address: 10, Botkina street, 664082 Irkutsk, Russia]; тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, SPIN-код: 5996-6477, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Калинин Андрей Андреевич, к.м.н., доцент [*Andrey A. Kalinin*, MD, PhD, assistant professor];

e-mail: andrei_doc_v@mail.ru, SPIN-код: 9707-8291, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Шепелев Валерий Владимирович, к.м.н., докторант кафедры [*Valeriy V. Shepelev*, MD, PhD, doctoral candidate];

e-mail: shepelev.dok@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5135-8115>

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, Е.В. Ковалёва*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы

Широкая распространенность патологии околощитовидных желез и потребность в новых методах диагностики и лечения заставляет исследователей по всему миру все больше углубляться в патофизиологические механизмы. Ключевым гормоном, отвечающим за минеральные нарушения, является паратиреоидный гормон (ПТГ); кроме того, у человека имеется целое семейство сходных с ним по структуре молекул, приносящих свой вклад в поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза. К семейству относят ПТГ, паратгормонподобный пептид (ПТГпП) и тубероинфундибулярный пептид 39 (TIP39, также известный как PTH2). Гены, кодирующие данные пептиды, имеют участки высокомолекулярных областей аминокислот в N(амино)-концевых рецепторсвязывающих участках каждого члена семейства, а также сохранную структуру их организации, что, по-видимому, связано с наличием одного родоначального гена. Многообразие классических и «неклассических» эффектов позволяет расширить представление о данных субстанциях и рассматривать их в качестве гормонов, выходящих за пределы регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В обзоре представлена информация о структуре и биосинтезе этих пептидов, особенностях рецепторной передачи сигналов, а также о широком спектре их воздействия на организм человека.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, паратгормонподобный пептид, кальций, фосфорно-кальциевый гомеостаз, околощитовидные железы.

(Для цитирования: Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. Вестник РАМН. 2019;74(2):136–144. doi: 10.15690/vramn1104)

136

Введение

В настоящее время проблемам нарушений минерального обмена уделяется особое внимание. Большая распространенность патологии околощитовидных желез и потребность в новых методах диагностики и лечения заставляет исследователей по всему миру все больше углубляться в патофизиологические механизмы происходящих в организме процессов. Ключевым гормоном, отвечающим за минеральные нарушения, является паратиреоидный гормон (ПТГ), однако в организме человека имеется целое семейство сходных ему по структуре молекул, которые играют каждая свою роль в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза.

В семейство входят ПТГ, паратгормонподобный пептид (ПТГпП; parathyroid hormone-related protein, PTHrP) и тубероинфундибулярный пептид 39 (tuberoinfundibular peptide 39, TIP39, также известный как PTH2). Данные белки кодируются разными генами, но при этом имеют

схожие аминокислотные последовательности и связываются с одними и теми же рецепторами — рецепторами к ПТГ 1-го и 2-го типов (PTH1-R и PTH2-R) [1–3]. Эти пептиды отвечают в первую очередь за фосфорно-кальциевый и костно-минеральный обмен, а также участвуют в поддержании многих других процессов в организме.

ПТГ секретируется преимущественно околощитовидными железами и является ключевым гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен. Его небольшое количество также обнаружено в гипоталамусе, гипофизе и тимусе.

ПТГпП в отличие от ПТГ синтезируется в более широком спектре тканей, включая сердце, мозг, скелетные мышцы, мочевой пузырь, легкие, желчные протоки, печень, матку, семенники, иммунокомпетентные структуры и многие эндокринные органы, включая гипофиз и С-клетки щитовидной железы [4]. На сегодняшний день известно, что основная функция ПТГпП состоит

N.G. Mokrysheva, J.A. Krypina, E.V. Kovaleva*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The Parathyroid Hormone and Peptides Like It. Literature Review

Wide prevalence of the parathyroid glands pathology and the need for new methods of diagnosis and treatment are forcing researchers all over the world to go more deeply into the pathophysiological mechanisms. A parathyroid hormone (PTH) is main cause of mineral disorders. In addition, humans have a family with similar in structure molecules that contribute to the maintenance of calcium and phosphate homeostasis. The family includes PTH, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and tuberoinfundibular peptide 39 (TIP39, also known as PTH2). The genes encoding these peptides have highly homologous amino acid regions in the N-(amino) terminal receptor-binding sites of each family member, as well as the preserved structure of their organization, which seems to be due to the presence of one parent gene. The variety of classical and “non-classical” effects allows to expand the understanding of these substances and consider them as hormones that go beyond the regulation of phosphorus-calcium metabolism. The review provides information on the structure and biosynthesis of these peptides, as well as a wide range of their effects on the human body.

Key words: parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, calcium, calcium and phosphate homeostasis, parathyroid glands.

(For citation: Mokrysheva NG, Krypina JA, Kovaleva EV. The Parathyroid Hormone and Peptides Like It. Literature Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(2):136–144. doi: 10.15690/vramn1104)

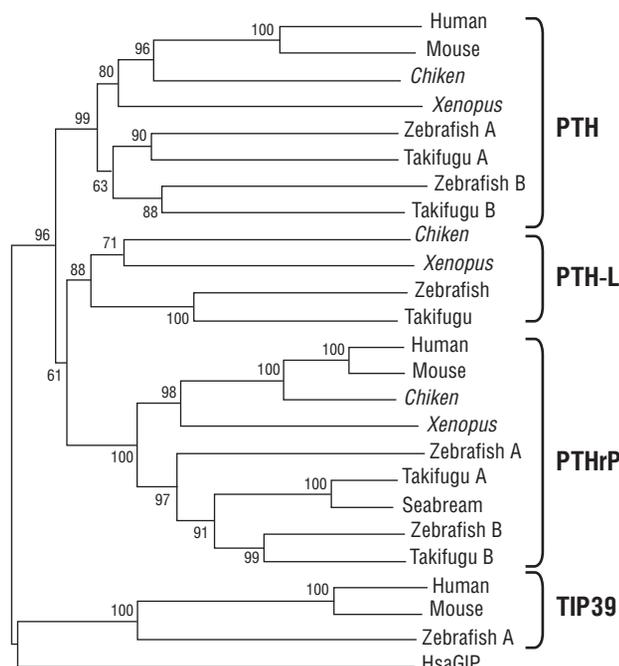


Рис. 1. Дендрограмма филогенетической иерархии семейства гена *PTH* среди различных видов (по [3])

в регулировании роста и дифференцировке хондроцитов в ростовых зонах длинных трубчатых костей.

TIP39 менее схож по аминокислотной последовательности с ПТГ и ПТГпП, однако имеет аналогичную трехмерную структуру; синтезируется в основном нейронами перивентрикулярного и заднего интраламинарного таламических ядер, которые являются частью супрафасцикулярного пространства (subparafascicular area, SPF) на каудальной части таламуса, и клетками медиального паралемнического ядра (paralemniscal nucleus, MPL) в заднелатеральной области моста. TIP39 выполняет роль нейроэндокринного фактора, модулирующего различные аспекты стресс-реакции, а также участвующего в контроле процессов терморегуляции [5].

В последние годы открыт новый член семейства — лиганд ПТГ (PTH-like ligand, PTH-L), обнаруженный у млекопитающих животных и рыб (рис. 1).

Все пептиды семейства генов *PTH* возникли одновременно с эволюцией позвоночных животных, возможно, из-за дублирования одного родоначального гена. В процессе эволюции семейство становилось меньше: в то время как рыбы, амфибии и птицы сохраняли все три гена — *PTHrP*, *PTH* и *PTH-L*, у млекопитающих остались *PTH*, *PTHrP* и утратился *PTH-L*. Последовательные сравнения разных генов выявляют участки высокомолекулярных областей аминокислот в N(амино)-концевых рецептор-связывающих участках каждого члена семейства, а также сохранение структурной организации генов. *PTHrP* демонстрирует самую сложную геномную организацию и межвидовую изменчивость, возможно, отражающую разнообразие функций ПТГпП в разных тканях [6–8].

Гены и биосинтез ПТГ и ПТГпП

Гены *PTHrP* и *PTH* связаны друг с другом и содержат идентичную экзон/интронную область, кодирующую пре-про-последовательности обоих пептидов. Более того, части обоих генов, кодирующие N-концевой участок мо-

лекул, являются высокомолекулярными. Так, первые 8 из 13 аминокислот идентичны, а последующая 21 аминокислота имеет аналогичную вторичную структуру. Эти сходные последовательности позволяют обоим белкам связываться и активировать один и тот же рецептор — PTH-R.

Ген ПТГ

PTH расположен на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.3-p15.1) и состоит из двух интронов (А и В) и трех экзонов (1, 2, 3). Ген и кодируемая мРНК приблизительно в 2 раза длиннее первично-продуцируемого гормона (пре-про-ПТГ) за счет длинных нетранслируемых областей (UTR), располагающихся на обоих концах.

Количество синтезированного ПТГ во многом зависит от событий, происходящих после транскрипции. Целый ряд факторов может регулировать транскрипцию *PTH* или стабильность мРНК, среди которых важными являются кальций, фосфор и кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).

Впервые влияние кальция на *PTH* продемонстрировано в исследовании R. Torigio с соавт., в котором было показано снижение экспрессии мРНК *PTH* в условиях высокого уровня кальция. При этом в ответ на снижение кальциемии наблюдается увеличение экспрессии мРНК *PTH* [9].

Также важным регулятором транскрипции *PTH* как *in vitro*, так и *in vivo* является активный метаболит витамина D (кальцитриол), который независимо от уровня кальция и фосфора снижает транскрипцию гена *PTH*. Выявлена равная концентрация мРНК рецептора к витамину D (VDR) в паратироцитах и клетках двенадцатиперстной кишки.

Гормоны, стимулирующие аденилатциклазу, повышают транскрипцию *PTH* благодаря наличию GRE-последовательности (cAMP-response element). Примером может служить увеличение экспрессии мРНК *PTH* в гиперпластических клетках околощитовидных желез в ответ на введение глюкокортикостероидов. В свою очередь, введение эстрогена в течение 24 ч овариэктомированным крысам в 4 раза повышает экспрессию мРНК *PTH*. Идентифицированные в околощитовидных железах эстрогеновые рецепторы могут иметь важное значение для объяснения повышения заболеваемости мягкой формой первичного гиперпаратиреоза среди женщин в менопаузе.

Биосинтез ПТГ и его структура

Функциональная активность главных клеток околощитовидных желез связана с их особенностями микроскопического строения. Главная клетка — основная функциональная единица околощитовидных желез — отвечает за синтез и секрецию ПТГ. Секреторный цикл проходит в несколько фаз: покоя (Go), синтеза ПТГ (G1), упаковки ПТГ, секреции ПТГ и далее вновь фаза покоя и т.д.

Для фазы покоя (Go), соответствующей неактивной главной клетке, характерно накопление гликогена и крупных липидных телец. В фазе синтеза (G1) в гладком эндоплазматическом ретикулуме образуется хромогранин А и пре-про-ПТГ: по аналогии с другими пептидными гормонами ПТГ изначально синтезируется в виде молекулы-предшественника (пре-про-ПТГ), состоящей из 115 аминокислотных остатков. В следующей фазе пре-про-ПТГ своей сигнальной частью связывается с рецептором гладкого эндоплазматического ретикулума, где пептидаза отщепляет 25 аминокислот и образует промежуточную форму — про-ПТГ [10]. В дальнейшем про-ПТГ транспортируется в аппарат Гольджи, где обра-

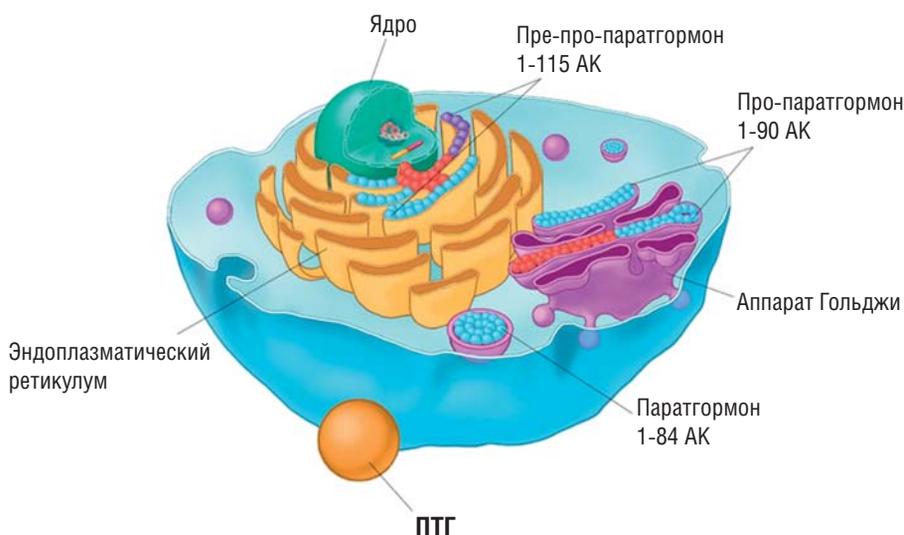


Рис. 2. Схематичное изображение биосинтеза паратиреоидного гормона

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, АК — аминокислота.

зуется зрелая молекула ПТГ (1-84) путем отщепления еще 6 аминокислот. С началом фазы упаковывания гладкий эндоплазматический ретикулум «рассеивается» по цитоплазме, и крупные секреторные гранулы с плотным ядром появляются в области аппарата Гольджи, постепенно продвигаясь к периферии. ПТГ и хромогранин А находятся в гладком эндоплазматическом ретикулуме и секреторных гранулах. В ряде исследований показано, что в фазу секреции гранулы, в которых хранится ПТГ, объединяются с лизосомами и совместно в ответ на внешние факторы (например, при снижении уровня кальция в сыворотке) секретируются из паратириоцита. Затем снова наступает фаза покоя, в которую главная клетка вновь накапливает гликоген и комплекс липидных телец [11–15] (рис. 2).

Таким образом, основная роль пре-про-ПТГ — это обеспечение расщепления предшественника (предполагается, что в этом процессе участвует протеаза фурин) и внутриклеточный транспорт через гладкий эндоплазматический ретикулум в секреторные везикулы.

Интактный ПТГ (1-84) имеет короткий период полураспада — около 2 мин. Метаболизм ПТГ происходит главным образом в печени (60–70%), в меньшей степени в почках (20–30%) и других органах. Интактный ПТГ не только быстро удаляется из кровотока, но и быстро расщепляется на N-концевой (ПТГ; 1-34) и C-концевые фрагменты, имеющие больший период полураспада. Фрагмент ПТГ (1-34) схож с полноразмерной молекулой биологической активностью, обладает всеми структурными элементами, необходимыми для связывания и активации рецептора к ПТГ (PTH1R) и полностью обеспечивает весь спектр воздействия на минеральный обмен, что и ПТГ (1-84).

C-концевой фрагмент молекулы ПТГ (состоящий из 50 аминокислот), образующийся в результате метаболизма ПТГ (1-84) в печени, имеет более продолжительный период полураспада. У пациентов с хронической болезнью почек, особенно в терминальной стадии, наблюдается значительное повышение концентрации ПТГ в крови, в первую очередь за счет увеличенной циркуляции C-концевого фрагмента гормона.

Ген и биосинтез ПТГпП

Структура экзон/интронов *PTH* и *PTHrP*, кодирующих пре-про-последовательности и начальную часть зре-

лых пептидов, идентична. Человеческий ПТГпП кодируется одним геном *PTHrP*, располагающимся на коротком плече 12-й хромосомы, и имеет более сложное строение, чем ген *PTH*, который содержит 9 экзонов и 3 промотера [13, 16, 17].

Клонирование кДНК *PTHrP* позволило выявить поразительное сходство строения его с ДНК *PTH*. Это сходство объясняет способность ПТГпП связываться и активировать PTH1-R в костях, почках и тем самым вызывать гиперкальциемию при паранеопластических процессах [18].

ПТГпП имеет несколько изоформ (139, 141 или 173 аминокислот), которые в процессе трансляции преобразуются в секреторные формы биологически активных полипептидов: N-концевого домена (1-34 или 1-36), срединного фрагмента (mid-region) (38-94, 38-95 или 38-101) и C-концевого домена (107-139 или 102-141, «остеостатин») [19–21] (рис. 3).

Домен ПТГпП (1-34) активирует общий для ПТГ и ПТГпП PTH1-R. Срединный фрагмент (38-94) содержит сигнальный пептид ядерной локализации (nuclear localization signal, NLS), который ответственен за регуляцию транспорта кальция и клеточную пролиферацию. C-концевой домен, воздействуя на остеокласты и блокируя их пролиферацию, ингибирует резорбцию костной ткани [22].

Эпидермальный фактор роста [23], инсулиноподобный фактор роста [24] и трансформирующий фактор роста бета [25] стимулируют экспрессию гена *PTHrP*, активизируя транскрипцию генов через РАН-митогенактивирующую протеиназу (МАРК), а кальцитриол, андрогены и глюкокортикостероиды ее подавляют [26–28].

Биологические эффекты ПТГпП опосредуются двумя различными путями: с одной стороны, способностью N-концевого участка молекулы ПТГпП связываться с PTH1R, что обусловлено его паратгормонподобными эффектами на костную ткань и почки, с другой — менее известным путем транслокации ПТГпП в ядро клетки через срединный NLS, сходный по структуре и функции с регуляторными белками ретровирусов. ПТГпП идентифицирован в ядре нескольких типов клеток *in vivo* и *in vitro*, где данный белок вовлечен в последовательность клеточного цикла, дифференциацию клеток и апоптоз.

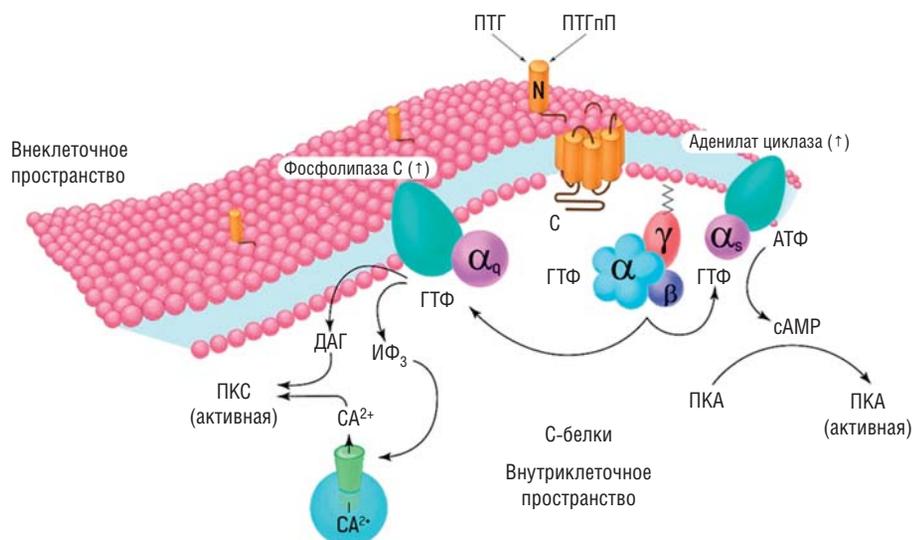


Рис. 3. Общий принцип сигнального пути PTH1-R (по [21])

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, ПТГпП — паратгормонподобный пептид, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ДАГ — диацилглицерол, ИФ₃ — инозитол(1,4,5)-трифосфатаза, ПКС — протеинкиназа С, PKA — протеинкиназа А, АТФ — аденозинтрифосфат.

Описано, что ПТГпП в ядре клетки связывается с РНК, а в некоторых клетках локализуется рядом с ядрышками, что указывает на возможность его участия в процессах трансляции на рибосомах. Именно второй сигнальный путь ПТГпП отвечает за пролиферацию хондроцитов [29, 30]. Накопление ПТГпП в ядре клетки происходит в фазе G₀/G₁ клеточного цикла, и его присутствие в цитоплазме в фазах подготовки к митозу и самого митоза (G₂/M) регулируется наличием клеточного независимых киназ. Роль ПТГпП в ядре остается не до конца изученной, однако установлено, что он участвует в модификации прогрессирования клеточного цикла, дифференцировке клеток и апоптозе.

Центральная роль ПТГпП в физиологическом развитии скелета продемонстрирована на животных моделях с целенаправленным удалением NLS и С-концевых частей молекул, когда потомство с гомозиготной мутацией погибло в перинатальном периоде с фенотипом хондродисплазии. У данных животных наблюдалось снижение пролиферации хондроцитов, остеобластов, нейронов и клеток костного мозга, ускорение апоптоза и старения клеток. Эпифизарные пластины роста животных характеризовались снижением пролиферации хондроцитов и преждевременной их дифференцировкой до гипертрофии. У гетерозиготных животных в возрасте 8 недель развивалась остеопения. Таким образом, ядерный ПТГпП может играть важную роль в регуляции клеточной пролиферации и выживаемости, а также в поддержании жизнедеятельности стволовых клеток/клеток-предшественников или самообновлении [31].

Рецепторы к ПТГ и ПТГпП

ПТГ и ПТГпП связываются с рецептором паратиреоидного гормона 1-го типа (PTH1-R). PTH1-R относится к суперсемейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR) [32]. Он связывается и активируется как эндокринным лигандом ПТГ, так и паракринным ПТГпП. Как уже было отмечено, ПТГпП может связываться с рецептором на поверхности клетки и транслоцироваться в ее ядро. ПТГпП по ядерному пути передачи сигнала может функционировать и как паракринный, и как аутокринный фактор.

В то время как ключевыми функциями ПТГ являются регуляция кальция, фосфора, витамина D и анаболическое действие на костную ткань, ПТГпП регулирует развитие костной и хрящевой ткани, сердца, молочных желез и др. PTH1-R осуществляет эти эффекты в основном через активацию двух подтипов G-белков — G_s и G_q, которые регулируют активность аденилатциклазы и фосфолипазы С, контролирующей цикл цАМФ/протеинкиназа А (сАМР/РКА) и каскад инозитол-фосфат/протеинкиназа С (IP/РКС) соответственно [33] (см. рис. 3).

PTH1-R имеет большой внеклеточный N-концевой домен, состоящий из 180 аминокислот и играющий ключевую роль в связывании с С-частью ПТГ (1-34), юкстамембранную область (J), которая содержит внеклеточные петли и 7 трансмембранных спиралей и взаимодействует с N-концом гормона, а также внутриклеточный С-концевой «хвост».

Процесс взаимодействия ПТГ или ПТГпП с рецептором включает несколько последовательных этапов, где динамическое взаимодействие имеет решающее значение. Первоначально происходит связывание лиганда (L) с рецептором в неактивном состоянии (R), который активируется при конформации (R^{*}). Затем активированный рецептор взаимодействует с G-белками с образованием переходного комплекса L–R^{*}–G [21]. После связывания с лигандом рецептор меняет свою конформацию, способствуя связыванию с G-белками и стимулируя превращение гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат, вызывая диссоциацию α- и β-субъединиц. Gα_s через аденилатциклазу активирует протеинкиназу А. Gα_q активирует фосфолипазу С, способствующую расщеплению фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата на диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Затем инозитол-1,4,5-трифосфат активирует кальциевые каналы в мембранах эндоплазматического ретикулума, способствуя высвобождению кальция в цитозоль. Увеличение кальция в цитозоле способствует транслокации протеинкиназы С в мембрану клетки и активации с помощью диацилглицерола. Активация разных внутриклеточных сигнальных путей приводит к различным ответным реакциям клеток, опосредованных стимуляцией PTH1-R.

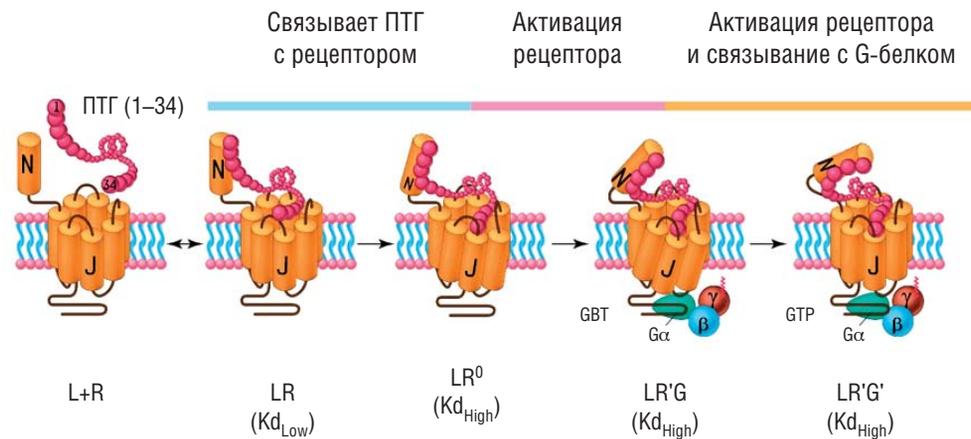


Рис. 4. Модель активации PTH1R: L — ПТГ; R — PTHR; LR⁰, LR^{*G} и LR^{*G^{*}} изменение конформации рецептора для активации G-белка (по [21])

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон.

Связывание лигандов как ПТГ (1-34), так и ПТГпП (1-36) с рецептором происходит в два этапа. Первый — быстрое связывание — представляет собой простое бимолекулярное взаимодействие агониста и N-домена PTH1-R, скорость которого линейно зависит от концентрации гормона. Напротив, медленный этап связывания характеризуется взаимодействием лиганда с J-доменом рецептора и представляет более сложный механизм, включая конформационные изменения как лиганда, так и рецептора [34].

Установлено, что G-PCR являются пространственно гибкими; различные по структуре лиганды избирательно стабилизируют разные рецепторные конформации и тем самым активируют различные сигнальные пути передачи информации.

PTH1-R может адаптироваться и принимать высокоаффинную конформацию, которая связывается с некоторыми лигандами с образованием комплексов, стабильных в присутствии негидролизованного гуанозинтрифосфата. Эта высокоаффинная конформация рецептора, предположительно не связанная с гетеротримерным G-белком, носит название R₀, для того чтобы отличать его от конформации RG, связанной с G-белками [35] (рис. 4). Способность образовывать конформацию R₀, видимо, является общим свойством для семейства G-PCR, и впервые было описано S. Hoare и соавт. [36].

ПТГ (1-34) обладает большей селективностью к R₀, чем к RG, по сравнению с ПТГпП. Эта повышенная селективность к R₀ обеспечивает продолжительный ответ клетки и, что важнее, значимо более длительный гиперкальциемический и гиперфосфатемический эффекты, продемонстрированные в исследовании на мышах. Неясными остаются механизмы связывания R₀ с ПТГпП и обеспечение проявления его эффектов [37].

Имеются данные о том, что конформационная избирательность PTH1-R предполагает, что время и продолжительность действия ПТГ на кость могут контролироваться на уровне лигандрецепторного взаимодействия. Возможно, R₀-селективные лиганды посредством длительного взаимодействия с рецептором способствуют активации костной резорбции с развитием устойчивой гиперкальциемии, в то время как RG-селективные лиганды путем непродолжительного действия обладают анаболическим действием на кость [38].

Классические эффекты ПТГ

Костная ткань

Остеобласты и остециты (но не остеокласты) имеют PTH1-R, что обеспечивает как анаболическое, так и катаболическое действие гормона на костную ткань. Действие ПТГ может быть разграничено на раннюю (мобилизация кальция из костей для быстрого восстановления баланса с внеклеточной жидкостью) и позднюю (стимуляция синтеза костных ферментов, усиливающих резорбцию костной ткани) фазы. Первичной мишенью ПТГ в костях является остеобласт, на остеокласты же ПТГ действует опосредованно ввиду отсутствия на них PTH1-R. ПТГ, воздействуя на остеобласты, стимулирует секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов, что в свою очередь влияет на дифференцировку клеток-предшественников остеобластов и повышает метаболическую активность зрелых клеток. Последнее происходит за счет повышения синтеза коллагеназы, подавления синтеза коллагена, остеокальцина и щелочной фосфатазы [39]. Под воздействием ПТГ остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, в первую очередь интерлейкин 6, макрофагальный колониестимулирующий фактор и фактор дифференцировки остеокластов (лиганд остеопротегерина, он же RANKL), оказывающие мощное стимулирующее действие на дифференцировку и активацию остеокластов [40, 41].

Через PTH1-R, находящийся на мезенхимальной стволовой клетке, активируется сложный канонический Wnt-сигнальный путь, направляющий развитие клетки по пути остеобластогенеза и блокирующий хондро- и адипогенез. ПТГ влияет на фосфорилирование Wnt-корцептора — протеина, связанного с липопротеином низкой плотности 6 (LRP6) и β-катенина, который представляет собой главный внутриклеточный компонент сигнального пути и регулирует транскрипцию генов. Активация PTH1-R на T-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии Wnt10b, характеризующегося наиболее сильной стимуляцией костеобразования. Помимо этого, ПТГ тормозит экспрессию склеростина и диккопфа 1 (DKK1) — основных ингибиторов Wnt-сигнала в остеобластах и остеоцитах.

Под действием ПТГ в самих остеобластах и остеоцитах активируется Wnt-сигнальный путь, ведущий к повышению экспрессии остеопротегерина, который препятствует

связыванию RANK и RANKL, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов, блокируя, таким образом, резорбцию костной ткани.

Клетки, участвующие в разрушении костной ткани, также подвержены влиянию Wnt-лигандов: активация β -катенина в ранних предшественниках остеокластов способствует их пролиферации, тогда как на более поздних стадиях Wnt3a ингибирует остеокластогенез. В конце фазы резорбции костной ткани путем секреции Wnt-лигандов и других хемоаттрактантов остеокласты стимулируют локальную дифференцировку остеобластов [42].

Почки

В дистальном отделе нефрона расположены как PTH1-R, так и CaSR. Дистальные извитые канальцы являются основным местом гормональной регуляции ПТГ, кальцитонина и кальцитриола. Абсорбция кальция в дистальном извитом канальце происходит всецело путем активного трансклеточного транспорта.

Таким образом, физиологические эффекты действия ПТГ на почки — это увеличение реабсорбции кальция в дистальных канальцах, увеличение экскреции фосфора и бикарбонатов, увеличение клиренса и объема мочи, увеличение активности 1α -гидроксилазы. Также известно, что ПТГ усиливает реабсорбцию магния в дистальном канальце и в клетках мозговой части дистального извитого канальца [43, 44].

«Неклассические» эффекты ПТГ

Сердечно-сосудистая система

За счет активации PTH1-R в кардиомиоцитах под действием ПТГ стимулируются гипертрофические процессы в клетках с увеличением синтеза креатинкиназы и других протеинов, часто обнаруживаемых в гипертрофированном миокарде [45]. В данные процессы вовлечена протеинкиназа C, кальцийзависимая активность которой уменьшается под действием блокаторов кальциевых каналов [46]. Сила сердечных сокращений не меняется под непосредственным влиянием ПТГ, однако процесс сокращения кардиомиоцитов может быть изменен вследствие ослабления β -адренергической регуляции и увеличения коронарного кровотока [47].

Обнаруженная сравнительно недавно связь ПТГ с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, возможно, позволит в будущем открыть новые звенья в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы [48, 49].

Углеводный и жировой обмен

Большой интерес представляет изучение возможных механизмов взаимосвязи фосфорно-кальциевого обмена с углеводным и жировым. Установлено, что физиологическое увеличение секреции ПТГ способствует увеличению внутриклеточного кальция в адипоцитах. Стимуляция PTH1-R приводит к трансформации белой жировой ткани в бурую. Обнаружено, что в сочетании с экспрессией генов термогенеза трансформация белой жировой ткани в бурую сопровождается увеличением потребления кислорода и расходом энергии жировой и мышечной тканями. Сокращение массы этих тканей начинается с активации PTH1-R, который стимулирует протеинкиназу A, что приводит к экспрессии генов термогенеза и кахексии (например, Ucp1 и atrogin-1 + MuRF1). Посредник в данном процессе пока не обнаружен. Также возможно влияние ПТГ на процесс дифференцировки адипоцитов, которые

имеют совместно с остеобластами общие клетки-предшественники, и увеличение массы тела.

Известно, что кальций участвует в процессе секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. ПТГ, являясь основным регулятором кальциевого обмена, вероятно, опосредованно может влиять и на состояние углеводного обмена [50].

ПТГпП и органы-мишени

Эпителиальные ткани

ПТГпП во время эмбриогенеза экспрессируется в эпителиальных клетках молочных желез и участвует в образовании первичной протоковой системы молочной железы и ее морфогенезе. Повышенная экспрессия отмечается также в пубертатный период и во время беременности. ПТГпП играет важную роль в дифференцировке клеток плода: установлена высокая экспрессия ПТГпП в костной ткани эмбриона, мозге, почках, легких, сердце, печени, тонком кишечнике, коже и скелетных мышцах [20, 51–53].

На фоне дефектов PTH1-R у человеческого эмбриона формируются множественные скелетные аномалии, приводящие к его гибели (Blomstrand-хондростеодистрофия). У плодов с хондродисплазией Blomstrand также нет ткани молочных/грудных желез, что подтверждает необходимость передачи сигналов от ПТГпП для их развития. В случае метафизарной хондродисплазии Янсена, обусловленной мутацией в гене *PTH1-R*, в результате блокирования дифференцировки хондроцитов развиваются специфические изменения внешности в виде низкорослости с деформациями конечностей и аномалиями костей лицевого отдела черепа [54].

Обнаружена высокая экспрессия ПТГпП в коже. Он подавляет пролиферацию эпидермиса и оказывает влияние на процесс дифференцировки кератиноцитов.

Соединительная ткань

PTH1-R экспрессируются в остеоцитах и остеобластах, но отсутствуют на остеокластах. ПТГпП играет ключевую роль в костеобразовании, способствуя формированию и сохранению остеобластов, а также в регуляции костной резорбции за счет индукции остеокластов. Влияние ПТГпП на костную ткань опосредуется через системы цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли и др.), а также систему остеопротегерин/RANKL. Угнетение экспрессии PTH1-R под влиянием глюкокортикоидов в мезенхимальных стволовых клетках человека может быть одним из механизмов стероидиндуцированной потери костной массы.

В мезенхимальной и хрящевой ткани ПТГпП повышает пролиферацию хондроцитов и ингибирует терминальную дифференцировку и апоптоз хондроцитов. Зона роста длинных трубчатых костей состоит из пролиферирующих и дифференцирующихся хондроцитов, которые постепенно трансформируются в гипертрофированные хондроциты. ПТГпП секретируется «незрелыми» хондроцитами в ответ на стимуляцию Indian hedgehog (ИНН), который продуцируется дифференцированными хондроцитами. ПТГпП в свою очередь активирует PTH1-R (путем стимуляции Gqs, производством цАМФ и вследствие активности протеинкиназы A), расположенный на пролиферирующих и прегипертрофных клетках, для поддержания их пролиферации и замедления их скорости дифференцировки в гипертрофические клетки. Таким

образом, Indian hedgehog и ПТГпП действуют в локальной петле отрицательной обратной связи для регулирования скорости дифференцировки хондроцитов [55, 56].

ПТГпП играет центральную роль в процессе развития зубов. Так, ПТГпП продуцируется в эпителиальном эмалевом органе, а его рецепторы обнаружены в костной ткани, окружающей зуб, и в прилегающих структурах. ПТГпП выступает в роли сигнальной молекулы и стимулирует локальную резорбцию кости в зоне прорезывания зубов [57].

Сердечно-сосудистая система

Установлено влияние ПТГпП на силу и частоту сердечных сокращений, а также на гладкие мышцы и эндотелий сосудов. Высокие уровни экспрессии ПТГпП обнаружены в эндотелиоцитах коронарных сосудов, в миокарде, а также в эндотелиальных клетках сосудов легких, почек и др. Гладкомышечные клетки способны секретировать ПТГпП в ответ на механическую нагрузку или действие сосудосуживающих веществ (например, ангиотензина II). ПТГпП через взаимодействие с РТН1-R участвует в релаксации гладкомышечных клеток и их пролиферации (например, митогенстимулированная пролиферация клеток аорты под действием ПТГпП). Данный эффект опосредован за счет влияния ПТГпП на ядра клеток с эффектом замедления апоптоза клеток (более выражен в фазах G2 и M) [44, 58–60]. ПТГпП активирует протеинкиназу A кардиомиоцитов, тем самым улучшая сократительную способность сердечной мышцы.

Поджелудочная железа

Все клетки в островках Лангерганса поджелудочной железы продуцируют ПТГпП, а β-клетки реагируют на ПТГпП, активируя фосфолипазу C и внутриклеточный транспорт кальция. Сверхэкспрессия ПТГпП в β-клетках поджелудочной железы приводит к увеличению их массы, гиперинсулинемии и гипогликемии из-за увеличения пролиферации, производства инсулина и ингибирования апоптоза. ПТГпП также индуцирует пролиферацию и улучшает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в культивируемых человеческих β-клетках, стимулируя путь от РТН1-R, который включает РКС-ζ, *sucln1 E* и *cdk2*. В недавних экспериментах ежедневные подкожные инъекции ПТГпП (1-36) увеличивали пролиферацию β-клеток в островках поджелудочной железы мыши *in vivo* и улучшали толерантность к глюкозе, т.е. введение ПТГпП может оказаться полезным при поддержании массы островковых клеток и лечении сахарного диабета [60].

ПТГпП при онкологии

ПТГпП, секретлируемый клетками злокачественных опухолей, приводит к резорбции костной ткани, а также стимулирует секрецию локальных факторов роста, которые в свою очередь повышают продукцию ПТГпП. При избыточном попадании ПТГпП в общий кровоток он начинает действовать аналогично ПТГ, воздействуя на рецепторы РТН1-R в костной ткани и почках, усугубляя гиперкальциемию. Многообразие эффектов ПТГпП суммировано в табл.

Заключение

Семейство ПТГ является филогенетически древней структурой, имеющей общего предка и изменяющейся

Таблица. Органы-мишени и предполагаемые биологические эффекты паратгормонподобного пептида

Органы и ткани, с рецепторами которых взаимодействует ПТГпП	Эффекты
Мезенхимальная и хрящевая ткань	Повышает пролиферацию хондроцитов; ингибирует терминальную дифференцировку и апоптоз хондроцитов
Костная ткань (остеокласты и остеобласты)	Стимулирует или ингибирует резорбцию
<i>Мышечная ткань</i>	
Гладкая мускулатура (миометрий, сосуды, мочевого пузыря)	Секретируется в ответ на растяжение, расслабляет гладкую мускулатуру
Сердечная мышца	Положительный хронотропный эффект; косвенное положительное инотропное действие; кардиопротекция
Скелетная мускулатура	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к паратгормонподобному пептиду (ПТГпП)
<i>Эпителиальные ткани</i>	
Молочная железа	Индуцирует морфогенез; секретируется в молоко; насыщает молоко необходимым для новорожденного количеством кальция
Эпидермис	Высокая экспрессия в коже; обладает способностью подавлять пролиферацию эпидермиса, оказывая влияние на процесс дифференциации кератиноцитов
Волосистой фолликул	Ингибирует анаген
Кишечник	Регулирует тонус мышечного слоя, перистальтику
Желудок	Экспрессия ПТГпП обнаружена в париетальных клетках. Гастрин индуцирует дифференцировку ПТГпП мРНК в изоформы. При раке желудка доказана высокая экспрессия ПТГпП
Зубы	Иницирует активность остеокластов в зоне прорезывания зубов, способствуя формированию пути для выдвигания зуба
<i>Эндокринные ткани</i>	
Околощитовидные железы	Плацентарный перенос кальция
Поджелудочная железа	Увеличивает клеточную пролиферацию и секрецию инсулина, ингибирует апоптоз
Гипофиз	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к ПТГпП
Щитовидная железа	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к ПТГпП
<i>Прочие ткани</i>	
Плацента	Содержит специфический ПТГпП — рецептор, участвующий в переносе кальция к плоду (кальциевый гомеостаз у эмбриона)
Центральная нервная система	ПТГпП выделяется из мозжечковых звездчатых нейронов в ответ на активацию кальциевых каналов L-типа; вероятно, влияет на выживание нейронов. Найдены рецепторы в мозжечке, гиппокампе, гипоталамусе

под действием эволюции у разных животных. Большое разнообразие молекул, ответственных за поддержание кальциевого гомеостаза, еще раз подтверждает сложный механизм его регуляции.

Нам еще предстоит оценить весь масштаб и влияние семейства ПТГ на различные клетки и ткани в организме человека, однако уже сейчас многообразие эффектов позволяет определить их как группу пептидов с широким спектром действия. При этом экспрессия PTH1R/PTH2R во многих тканях определяет перспективу изучения семейства ПТГ и их роли в большинстве процессов жизнедеятельности организма.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Pinheiro PL, Cardoso JC, Power DM, Canário AV. Functional characterization and evolution of PTH/PTHrP receptors: insights from the chicken. *BMC Evol Biol.* 2012;12(1):110. doi: 10.1186/1471-2148-12-110.
- Guerreiro PM, Renfro JL, Power DM, Canario AV. The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(2):R679–696. doi: 10.1152/ajpregu.00480.2006.
- Pinheiro PL, Cardoso JC, Gomes AS, et al. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol Biol.* 2010;10:373. doi: 10.1186/1471-2148-10-373.
- Asa SL, Henderson J, Goltzman D, Drucker DJ. Parathyroid hormone-like peptide in normal and neoplastic human endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(5):1112–1118. doi: 10.1210/jcem-71-5-1112.
- John MR, Arai M, Rubin DA, et al. Identification and characterization of the murine and human gene encoding the tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Endocrinology.* 2002;143(3):1047–1057. doi: 10.1210/endo.143.3.8698.
- Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):666–678. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.069.
- Papasani MR, Gensure RC, Yan Y-L, et al. Identification and characterization of the zebrafish and fugu genes encoding tuberoinfundibular peptide 39. *Endocrinology.* 2004;145(11):5294–5304. doi: 10.1210/en.2004-0159.
- Naveh-Many T. Molecular biology of the parathyroid [Internet]. Landes Bioscience; 2005. Available from: <http://bookre.org/reader?file=679469>.
- Toribio RE, Kohn CW, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone (PTH) secretion, PTH mRNA and calcium-sensing receptor mRNA expression in equine parathyroid cells, and effects of interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor-alpha on equine parathyroid cell function. *J Mol Endocrinol.* 2003;31(3):609–620. doi: 10.1677/jme.0.0310609.
- Sakwe AM, Engstrom A, Larsson M, Rask L. Biosynthesis and secretion of parathyroid hormone are sensitive to proteasome inhibitors in dispersed bovine parathyroid cells. *J Biol Chem.* 2002;277(20):17687–1795. doi: 10.1074/jbc.M108576200.
- Brewer HB, Ronan R. Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970;67(4):1862–1869. doi: 10.1073/pnas.67.4.1862.
- Cohn DV, Macgregor RR, Chu LL, et al. Calcemic fraction-A: biosynthetic peptide precursor of parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(6):1521–1525. doi: 10.1073/pnas.69.6.1521.
- Kemper B, Habener JF, Potts JT, Rich A. Proparathyroid hormone: identification of a biosynthetic precursor to parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(3):643–647. doi: 10.1073/pnas.69.3.643.
- Habener JF, Amherdt M, Ravazzola M, Orci L. Parathyroid hormone biosynthesis. Correlation of conversion of biosynthetic precursors with intracellular protein migration as determined by electron microscope autoradiography. *J Cell Biol.* 1979;80(3):715–731. doi: 10.1083/jcb.80.3.715.
- Kemper B, Habener JF, Mulligan RC, et al. Pre-proparathyroid hormone: a direct translation product of parathyroid messenger RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(9):3731–3735. doi: 10.1073/pnas.71.9.3731.
- Yasuda T, Banville D, Hendy GN, Goltzman D. Characterization of the human parathyroid hormone-like peptide gene. Functional and evolutionary aspects. *J Biol Chem.* 1989;264(13):7720–7725.
- Liu Y, Ibrahim AS, Tay B-H, et al. Parathyroid hormone gene family in a cartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2613–2623. doi: 10.1002/jbmr.178.
- Kremer R, Li J, Camirand A, Karaplis AC. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) in tumor progression. *Adv Exp Med Biol.* 2011;720:145–160. doi: 10.1007/978-1-4614-0254-1_12.
- Gardella TJ, Vilardaga J-P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors — family B G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310–337. doi: 10.1124/pr.114.009464.
- Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947–2956. doi: 10.1210/jc.2012-2142.
- Vilardaga J-P, Romero G, Friedman PA, Gardella TJ. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2011;68(1):1–13. doi: 10.1007/s00018-010-0465-9.
- Zuscik MJ, O'Keefe RJ, Gunter TE, et al. Parathyroid hormone-related peptide regulation of chick tibial growth plate chondrocyte maturation requires protein kinase A. *J Orthop Res.* 2002;20(5):1079–1090. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00027-X.
- Boras-Granic K, VanHouten J, Hiremath M, Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein is not required for normal ductal or alveolar development in the post-natal mammary gland. *PLoS One.* 2011;6(11):e27278–e27278. doi: 10.1371/journal.pone.0027278.
- Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem.* 1987;262(15):7151–7156.
- Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, et al. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev.* 2003;24(6):765–781. doi: 10.1210/er.2000-0026.
- El Abdaimi K, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R. Expression and regulation of parathyroid hormone-related peptide in normal and malignant melanocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(4):C1230–1238. doi: 10.1152/ajpcell.2000.279.4.C1230.
- Kakonen S-M, Selander KS, Chirgwin JM, et al. Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24571–24578. doi: 10.1074/jbc.M202561200.
- Pizzi H, Gladu J, Carpio L, et al. Androgen regulation of parathyroid hormone-related peptide production in human prostate cancer cells. *Endocrinology.* 2003;144(3):858–867. doi: 10.1210/en.2002-220754.
- Jans DA, Thomas RJ, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. *Vitam Horm.* 2003;66:345–384. doi: 10.1016/s0083-6729(03)01010-0.
- de Miguel F, Fiaschi-Taesch N, Lopez-Talavera JC, et al. The C-terminal region of PTHrP, in addition to the nuclear localization

- signal, is essential for the intracrine stimulation of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2001;142(9):4096–4105. doi: 10.1210/endo.142.9.8388.
31. Henderson JE, Amizuka N, Warshawsky H, et al. Nucleolar localization of parathyroid hormone-related peptide enhances survival of chondrocytes under conditions that promote apoptotic cell death. *Mol Cell Biol*. 1995;15(8):4064–4075. doi: 10.1128/mcb.15.8.4064.
 32. Gardella TJ, Juppner H. Interaction of PTH and PTHrP with their receptors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1(4):317–329.
 33. Reid IR, Civitelli R, Avioli LV, Hruska KA. Parathyroid hormone depresses cytosolic pH and DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Am J Physiol*. 1988;255(1 Pt 1):E9–15. doi: 10.1152/ajpendo.1988.255.1.E9.
 34. Castro M, Nikolaev VO, Palm D, et al. Turn-on switch in parathyroid hormone receptor by a two-step parathyroid hormone binding mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(44):16084–16089. doi: 10.1073/pnas.0503942102.
 35. Dean T, Vilardaga J-P, Potts JT, Gardella TJ. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2008;22(1):156–166. doi: 10.1210/me.2007-0274.
 36. Hoare SR, Sullivan SK, Schwarz DA, et al. Ligand affinity for amino-terminal and juxtamembrane domains of the corticotropin releasing factor type I receptor: regulation by G-protein and nonpeptide antagonists. *Biochemistry (Mosc)*. 2004;43(13):3996–4011. doi: 10.1021/bi036110a.
 37. Vilardaga J-P, Bunemann M, Krasel C, et al. Measurement of the millisecond activation switch of G protein-coupled receptors in living cells. *Nat Biotechnol*. 2003;21(7):807–812. doi: 10.1038/nbt838.
 38. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1492–1501. doi: 10.1359/jbmr.070518.
 39. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, et al. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology*. 2001;142(10):4349–4356. doi: 10.1210/endo.142.10.8436.
 40. Li X, Qin L, Bergenstock M, et al. Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. *J Biol Chem*. 2007;282(45):33098–33106. doi: 10.1074/jbc.M611781200.
 41. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem*. 2005;280(16):16163–16169. doi: 10.1074/jbc.M412713200.
 42. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013;54(2):250–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016.
 43. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(4):1387–1391. doi: 10.1073/pnas.95.4.1387.
 44. Halapas A, Diamanti-Kandarakis E, Kremastinos D, Koutsilieris M. The PTHrP/PTH.1-R bioregulation system in cardiac hypertrophy: possible therapeutic implications. *Vivo Athens Greece*. 2006;20(6B):837–844.
 45. Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J*. 1995;310(Pt 2):439–444. doi: 10.1042/bj3100439.
 46. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(2):49–54. doi: 10.14797/mdcj-13-2-49.
 47. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1995;136(7):3024–3030. doi: 10.1210/endo.136.7.7789328.
 48. Fischer E, Hannemann A, Rettig R, et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):965–971. doi: 10.1210/jc.2013-3214.
 49. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20–31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016.
 50. Thomas SS, Mitch WE. Parathyroid hormone stimulates adipose tissue browning: a pathway to muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(3):153–157. doi: 10.1097/MCO.0000000000000357.
 51. Van Houten J, Dann P, McGeoch G, et al. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. *J Clin Invest*. 2004;113(4):598–608. doi: 10.1172/JCI18776.
 52. Wysolmerski JJ, Cormier S, Philbrick WM, et al. Absence of functional type 1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1788–1794. doi: 10.1210/jc.86.4.1788.
 53. Calvi LM, Schipani E. The PTH/PTHrP receptor in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(8):545–554. doi: 10.1007/BF03343773.
 54. Nissenson RA. Parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor mutations in human chondrodysplasia. *Endocrinology*. 1998;139(12):4753–4755. doi: 10.1210/endo.139.12.6454.
 55. Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:1–13. doi: 10.1196/annals.1346.002.
 56. Marino R. Growth plate biology: new insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(1):9–13. doi: 10.1097/MED.0b013e3283423df9.
 57. Ono W, Sakagami N, Nishimori S, et al. Parathyroid hormone receptor signalling in osterix-expressing mesenchymal progenitors is essential for tooth root formation. *Nat Commun*. 2016;7:11277. doi: 10.1038/ncomms11277.
 58. Song GJ, Fiaschi-Taesch N, Bisello A. Endogenous parathyroid hormone-related protein regulates the expression of PTH type 1 receptor and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*. 2009;23(10):1681–1690. doi: 10.1210/me.2009-0098.
 59. Stuart WD, Maeda S, Khera P, et al. Parathyroid hormone-related protein induces G1 phase growth arrest of vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(1):E60–67. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.1.E60.
 60. Mozar A, Lin H, Williams K, et al. Parathyroid hormone-related peptide (1-36) Enhances beta-cell regeneration and increases beta cell mass in a mouse model of partial pancreatectomy. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158414. doi: 10.1371/journal.pone.0158414.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Ковалёва Елена Владимировна, аспирант [Elena V. Kovaleva, postgraduate student]

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; тел.: +7 (495) 500-00-63, e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com, SPIN-код: 7387-6791, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, Sc.D., prof.]; e-mail: parathyroid.enc.@gmail.com, SPIN-код: 5624-3875, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

Крупнинова Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; e-mail: j.krupinova@gmail.com, SPIN-код: 6279-8247, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-5022>