

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

ONCOHEMATOLOGY

Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года

Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности

Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против

Сопоставление экспрессии гена MAGE-C1 и белка mage-c1 у первичных больных множественной миеломой

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 2022 • ТОМ 17 • № 2

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2
2022
Том 17 /
Volume 17

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет

импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректор Т.Н. Помидуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.**
**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**
**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**
ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Онкогематология. 2022. Том 17.
№ 2. 1–156.

Сдано в печать 06.04.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

2 ^{ТОМ 17}
'22

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASCC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков М.Л., д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Румянцова Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфолифферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний медицинского онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)

Россиев Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (Самара, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФGAOY BO «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an

impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

FOUNDED IN 2005

2 Vol. 17
'22

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies,

and Mass Media (PI No. FS77-36928 dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkogematologiya".
The editorial board is not responsible for advertising content.
The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2022. Volume 17.
No. 2. 1–156. Submitted: 06.04.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova Galina A., MD, PhD, Professor, head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova Vera B., MD, PhD, professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., MD, PhD, Head of the Bone Marrow Transplantation Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

Golenkov Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in N.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Gritsova Ludmila U., DSc, PhD, MD, PhD, Heads the Department of Laboratory Medicine, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dobrovinn Mikhail M., MD, PhD, Nuclear Medicine Division, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Karachunsky Alexander I., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleeva Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation – Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov M.L., MD, PhD, Vienna Hospital Association Rudolfstiftung Hospital, Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology (Vienna, Austria)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rukavitsyn Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of Russia, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ryabukhina Yulia E., MD, PhD, hematologist, oncologist; Oncological Center, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies (Moscow, Russia)

Snegovoy Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children’s Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Krijanovski Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program “Alta Bates” Summit Medical Center (Berkeley, California, USA)

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, Chief Children’s Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гущина, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко*
Ранняя прогрессия фолликулярной лимфомы: взгляд на проблему и собственный опыт 14
- Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, С.Р. Варфоломеева*
Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года . . . 23

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- Т.Н. Субботина, И.Е. Маслюкова, Д.В. Курочкин, М.А. Михалёв, М.Г. Осадчая, В.А. Хоржевский, Т.А. Гаркуша, Е.А. Дунаева, К.О. Миронов*
Случай выявления мутации в гене *CALR* у пациента с диагнозом истинной полицитемии и *JAK2*-негативным статусом 30
- В.В. Дмитриев, М.Г. Наумович, Е.В. Дмитриев*
Редкий случай анафилактической реакции на введение плазменного и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у ребенка с тяжелой формой гемофилии А 36
- Г.Ш. Сафуанова, И.В. Иванова, А.А. Латыпова, Е.Г. Царева, В.И. Ахунова, Д.Р. Сафуанова*
Клинический случай экстрамедуллярного поражения кожи у больной острым миеломоноцитарным лейкозом 43

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Э.А. Макунина, Л.П. Менделеева, В.Л. Сурин, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.М. Ковригина, А.А. Шерстнев, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, С.М. Куликов*
Сопоставление экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* у первичных больных множественной миеломой. 51
- К.А. Сычевская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Н.В. Рисинская, Р.Р. Абдурашидова, З.Т. Саракеева, А.У. Магомедова, А.Б. Сударииков, С.К. Кравченко*
Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности. 60
- В.А. Росин, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, С.В. Самарина, И.В. Парамонов*
Ассоциация pSTAT, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. 75

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- С.В. Волошин, А.Д. Гарифуллин, А.А. Кузьева, Н.Н. Сеницына, Н.Н. Алексеева, А.В. Шмидт, С.Ю. Линников, В.А. Шуваев, А.Ю. Кувшинов, Н.А. Потихонова, А.В. Сельцер, В.А. Балашова, Ж.В. Чубукина, А.Н. Богданов, С.В. Сидоркевич*
Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой 82

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: ЗА И ПРОТИВ

- К.А. Сычевская, С.К. Кравченко*
Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против 95

<i>Т.С. Чуднова, Е.А. Барях, М.С. Литвиненко, Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Мисюрин, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Ю.Ю. Поляков, К.В. Калужская</i> Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19	107
--	-----

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

<i>А.В. Веселов, Н.Н. Климко</i> Внутривенная форма позаконазола: ключевые особенности клинической фармакологии и практического применения	121
<i>С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, Е.С. Фокина, Н.А. Зорина, К.А. Воробьев</i> Проблемы прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	134
<i>С.В. Семочкин, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева</i> Профилактика и лечение бортезомибинуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой	141

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбоэтиновых рецепторов (аватромбопагу)	151
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	154
------------------------------	-----

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

- M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina,
L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko*
Early progression of follicular lymphoma: a view of the problem and personal experience 14
Yu.S. Korkina, T.T. Valiev, S.R. Varfolomeeva
Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia 23

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND TREATMENT CHOICE

- T.N. Subbotina, I.E. Maslyukova, D.V. Kurochkin, M.A. Mikhalev, M.G. Osadchaya,
V.A. Khorzhevskiy, T.A. Garkusha, E.A. Dunaeva, K.O. Mironov*
A case of CALR mutation in JAK2-negative patient with polycythemia 30
V.V. Dmitriev, M.G. Naumovich, E.V. Dmitriev
**A rare case of an anaphylactic reaction to plasma and recombinant blood coagulation
factor VIII in a child with severe hemophilia A 36**
G.Sh. Safuanova, I.V. Ivanova, A.A. Latypova, E.G. Tsareva, V.I. Akhunova, D.R. Safuanova
A clinical case of extramedullary skin lesion in a patient with acute myelomonocytic leukemia 43

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

- E.A. Makunina, L.P. Mendeleeva, V.L. Surin, M.V. Soloviev, M.V. Firsova, A.M. Kovrigina,
A.A. Sherstnev, I.V. Gal'tseva, Yu.O. Davydova, S.M. Kulikov*
**MAGE-C1 gene and mage-c1 protein expression comparison in primary
multiple myeloma patients 51**
*K.A. Sychevskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, N.V. Risinskaya, R.R. Abdurashidova,
Z.T. Sarakaeva, A.U. Magomedova, A.B. Sudarikov, S.K. Kravchenko*
**Analysis of microsatellite aberrations and loss of heterozygosity in follicular lymphoma,
diffuse large B-cell lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma patients 60**
V.A. Rosin, E.V. Vaneeva, D.A. Dyakonov, S.V. Samarina, I.V. Paramonov
**Association of pSTAT, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 proteins expression and survival
of patients with diffuse large B-cell lymphoma 75**

POSSIBILITIES OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

- S.V. Voloshin, A.D. Garifullin, A.A. Kuzyaeva, N.N. Sinitsina, N.N. Alekseeva, A.V. Schmidt,
S.Yu. Linnikov, V.A. Shuvaev, A. Yu. Kuvshinov, N.A. Potikhonova, A.V. Seltser,
V.A. Balashova, Zh.V. Chubukina, A.N. Bogdanov, S.V. Sidorkevich*
**The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation
in multiple myeloma patients 82**

TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH COVID-19: PRO AND CONTRA

- K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko*
**Monoclonal anti-CD20 antibodies in lymphomas therapy during the COVID-19 pandemic:
pro and contra 95**
*T.S. Chudnova, E.A. Baryakh, M.S. Litvinenko, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E.Yu. Grishina,
E.N. Misyurina, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, Yu. Yu. Polyakov, K.V. Kaluzhskaya*
Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19 107

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

A.V. Veselov, N.N. Klimko

Intravenous posaconazole: key features of clinical pharmacology and practical applications 121

S.V. Ignatiev, A.V. Lyanguzov, E.S. Fokina, N.A. Zorina, K.A. Vorobiev

**Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients
with lymphoproliferative diseases 134**

S.V. Semochkin, M.V. Solovyev, L.P. Mendeleeva

**Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients
with multiple myeloma 141**

RESOLUTION

**Experts Council Resolution on topical issues in the treatment of patients with idiopathic
thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) and thrombopoietin
receptor agonist (avatrombopag) 151**

INFORMATION FOR AUTHORS 154

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22



Ранняя прогрессия фолликулярной лимфомы: взгляд на проблему и собственный опыт

М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гущина, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Мария Андреевна Вернюк vernyuk_mnioi@mail.ru

Фолликулярная лимфома (ФЛ) относится к индолентным зрелоклеточным В-клеточным лимфомам и, несмотря на рецидивирующее течение, в целом характеризуется благоприятным прогнозом с многолетней общей выживаемостью. Однако примерно в 20 % случаев заболевание имеет агрессивное течение с ранним прогрессированием и 5-летней общей выживаемостью всего 50 %, что свидетельствует о биологической неоднородности ФЛ. Ввиду крайне неблагоприятного прогноза случаи с прогрессированием заболевания в течение 2 лет от начала лечения представляют большую клиническую проблему.

Какие прогностические модели риска ранней прогрессии ФЛ нам доступны и какие режимы 2-й и последующих линий противоопухолевой терапии использовать? Нужна ли высокодозная консолидация и когда?

Выбор оптимальной терапии при ранней прогрессии ФЛ является сложной задачей и зависит как от варианта проведенного ранее лечения и статуса пациента, так и от объективно доступных терапевтических возможностей. В случае ранней прогрессии ФЛ после проведенной иммунохимиотерапии применяют альтернативный режим на основе ранее не использованного моноклонального антитела к CD20 (ритуксимаба или обинутузумаба) и химиопрепаратов неперекрестного действия. При CHOP-подобной индукционной терапии оптимальным препаратом 2-й линии является бендамустин. Кроме цитостатиков в комбинации с моноклональными антителами к CD20 в настоящее время в терапии ФЛ активно применяют новые агенты (иммуномодуляторы, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и гистонметилтрансферазы, BCL-2-ингибиторы и др.). В многочисленных клинических исследованиях продолжается активный поиск перспективных терапевтических опций для лечения ФЛ с тестированием новых лекарственных препаратов к другим В-клеточным мишеням и различными механизмами действия.

В статье представлен клинический случай ФЛ с ранней генерализованной прогрессией, неэффективностью последующей интенсификации лечения с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и выбором терапии спасения в реалиях 2009–2012 гг.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, ранняя прогрессия, терапия, прогноз

Для цитирования: Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В. и др. Ранняя прогрессия фолликулярной лимфомы: взгляд на проблему и собственный опыт. Онкогематология 2022;17(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22.

Early progression of follicular lymphoma: a view of the problem and personal experience

M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Maria Andreevna Vernyuk vernyuk_mnioi@mail.ru

Follicular lymphoma (FL) refers to indolent mature B-cell lymphomas and, despite the recurrent course, is generally characterized by a favorable prognosis with long-term overall survival. However, in about 20 %, the disease has an aggressive course with early progression and 5-year overall survival of only 50 %, which indicates the biological heterogeneity of FL. Due to the extremely poor prognosis, cases with disease progression within 2 years from the start of treatment represent a major clinical problem.

What predictive risk models of FL early progression are available to us and what regimens of the second and subsequent lines of anticancer therapy should be used? Is high-dose consolidation necessary and when?

Choosing the optimal therapy in early progression of FL is a complex task and depends both on the variant of the previous treatment and the patient's status, as well as the objectively available therapeutic options. In the case of FL early progression after immunochemotherapy, an alternative regimen is used based on a previously unused anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab or obinutuzumab) and non-cross-acting chemotherapeutic agents. For CHOP-like induction

therapy, the optimal second-line drug is bendamustine. In addition to cytostatics in combination with anti-CD20 monoclonal antibodies, new agents are currently actively used in FL therapy (such as immunomodulators, inhibitors of B-cell receptor and histone methyltransferase signaling pathways, BCL-2 inhibitors, etc.). Numerous clinical trials continue to actively search for promising therapeutic options for the treatment of FL, with testing of new drugs to other B-cell targets and with different mechanisms of action.

We present a clinical case of FL with early generalized progression, ineffectiveness of subsequent intensification of treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation and the choice of salvage therapy in the realities of 2009–2012.

Key words: follicular lymphoma, early progression, therapy, prognosis

For citation: Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Cherkashina I.V. et al. Early progression of follicular lymphoma: a view of the problem and personal experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22.

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является самым частым вариантом индолентных лимфом. Несмотря на относительно благоприятное течение с 10-летней общей выживаемостью (ОВ) около 80 % [1], заболевание неизлечимо стандартными режимами химиотерапии (ХТ) [2] на основе таких препаратов, как циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон. Рецидивы ФЛ, к сожалению, неизбежны. Подбор терапии при каждом последующем рецидиве представляется все более сложным, а каждая последующая ремиссия, если она достигнута, короче предыдущей.

Примерно в 20 % ФЛ имеет агрессивное течение с ранней прогрессией от начала лечения – POD24 (progression of disease within 24 month) [3]. Пациенты с POD24 представляют наиболее сложную популяцию и имеют крайне неблагоприятный прогноз. Продолжительность первой ремиссии более 2 лет является абсолютно критичным событием при ФЛ и, возможно, самым важным предиктором долгосрочных результатов лечения. Прогностическое значение раннего прогрессирования как надежного индикатора меньшей выживаемости при ФЛ было достоверно подтверждено объединенными результатами 13 крупных клинических рандомизированных исследований, в которые вошли почти 5,5 тыс. больных ФЛ [4]. В национальном исследовании LymphoCare было выявлено, что у 20 % пациентов с ФЛ после инициальной терапии по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в течение 24 мес отмечалось прогрессирование заболевания с 5-летней ОВ всего 50 % по сравнению с 90 % без POD24 [5]. Более низкая ОВ у пациентов с ранней прогрессией ФЛ, по сравнению с пациентами без таковой, наблюдается не только после индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) по программе R-CHOP, но и при использовании в качестве 1-й линии нехимиотерапевтических дуплетов на основе ритуксимаба [6].

Можно ли прогнозировать вероятность ранней прогрессии ФЛ? В рутинной клинической практике по наличию неблагоприятных факторов мы стратифицируем пациентов согласно Международному прогностическому индексу для ФЛ на 3 группы с определением

индивидуального риска раннего прогрессирования и прогнозирования долгосрочной выживаемости, разработанному в 2004 г. – FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [7] и модифицированному в эру ритуксимаба – FLIPI-2 [8]. Однако с помощью этих прогностических индексов не представляется возможным идентифицировать пациентов группы крайне высокого риска с наихудшим прогнозом, что с учетом значительной вариабельности течения ФЛ является крайне важным уже на момент постановки диагноза. В связи с этим для детекции пациентов с высоким и крайне высоким риском ранней прогрессии ФЛ и прогнозирования результатов лечения с большей точностью ведется активный поиск новых прогностических моделей, учитывающих не только клинические факторы риска, но и характеристики самой опухоли.

Хорошо известно, что ФЛ во многом подвержена регуляции со стороны клеток неопухолевого микроокружения – Т-лимфоцитов и макрофагов. В 2019 г. были представлены результаты 10-летнего исследования, в котором показано, что отсутствие CD4⁺-Т-клеток внутри зародышевого центра является важным предиктором выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ. В результате была создана новая прогностическая модель bio-FLIPI, которая стратифицирует больных уже не на 3 группы, как FLIPI, а на 4 группы риска и позволяет выделить внутри группы высокого риска примерно 10 % больных очень высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом [9]. Определение интрафолликулярных CD4⁺-Т-лимфоцитов доступно и может быть выполнено в рутинной практике.

В клинических исследованиях предпринимаются попытки создания прогностических шкал с учетом молекулярных особенностей ФЛ. Активно проводятся исследования профиля экспрессии генов, мутации которых ассоциированы с высоким риском ранней прогрессии ФЛ. Уже создано несколько цитогенетических моделей риска, таких как m7-FLIPI, учитывающей мутационный статус 7 генов (*EZH2*, *ARID1A*, *EP300*, *FOXO1*, *MEF2B*, *CREBBP*, *CARD11*) в сочетании с клиническими факторами (FLIPI, ECOG) [10], и независимый от FLIPI и поддерживающей терапии ритуксимабом прогностический индекс, в который вошли

23 гена-предиктора, ответственных за пролиферацию и микроокружение опухоли [11]. Кроме идентификации пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом изучается прогностическая значимость цитогенетических моделей риска в зависимости от варианта применяемой лекарственной противоопухолевой терапии, а также выясняется роль статуса отдельных генов (например, *EZH2*) как предикторов разной эффективности ХТ при ФЛ. Однако в настоящее время рутинно в клинической практике прогностические модели на основе оценки профиля экспрессии генов не могут быть реализованы.

Сегодня нам доступна позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ), с помощью которой возможно визуализировать не только реальную распространенность заболевания, но и определить уровень патологической метаболической активности в доминантном очаге, а также оценить эффективность лечения. Существенное увеличение метаболической активности по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в динамике может свидетельствовать о трансформации ФЛ в более агрессивный вариант, частота которой составляет в среднем 2–3 % в год [12, 13]. В исследованиях при индолентных лимфомах показано, что при стандартизированном уровне захвата (SUV) >10 можно предположить трансформацию с 80 % уверенностью, при SUV >13 – с 90 %, при SUV >17 – практически со 100 % уверенностью [12].

Трансформация ФЛ – сложный процесс, возникающий в результате ряда эпигенетических и генетических повреждений, происходящих в популяции опухолевых клеток, а также изменений в неопухолевом микроокружении. Очередность последовательных или одновременных генетических процессов, ведущих к трансформации в более агрессивный гистотип, остается неясной. Важную роль отводят эпигенетическим драйверам, регулирующим хроматин (*MLL2*, *EZH2* и *CREBBP*), регуляторам клеточного цикла (*CDKN2A/B*, *MYC*), мутациям *p53* и *p16*, транслокации *BCL-6* и др. [12, 13].

Существуют клинические критерии, свидетельствующие о возможной трансформации ФЛ. Это появление выраженных симптомов опухолевой интоксикации, быстрый дискордантный рост отдельных опухолевых узлов, нередко с экстранодальной локализацией, гиперкальциемия или внезапное повышение уровня лактатдегидрогеназы [2, 12, 13]. При трансформации ФЛ в большинстве случаев диагностируют диффузную В-крупноклеточную лимфому, реже – лимфому Беркитта и крайне редко – другие гистологические подтипы, такие как лимфобластная лимфома [2], В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (без дополнительного уточнения) с транслокациями *MYC* и *BCL-2* и/или *BCL-6*, острый лимфобластный лейкоз или лимфома Ходжкина [12]. С учетом вероятности трансформации ФЛ факт ранней прогрессии нужно

подтверждать исследованием биоптата опухоли. Как и при первичной диагностике, для определения дальнейшей тактики необходимо оценить опухолевую нагрузку (низкая/высокая) согласно обобщенным критериям GELF (Groupe d'Etudes Lymphomes Folliculaire) и BNLI (British National Lymphoma Investigators).

Перед началом лечения необходимо оценить преимущества и возможные риски всех доступных терапевтических опций. Решение о варианте терапии принимается с учетом распространенности процесса и проведенного ранее лечения, а также возраста, коморбидности и предпочтений конкретного больного. В случае лекарственной предлеченности пациента планируемая терапия должна обладать хорошим профилем безопасности и приемлемой токсичностью. Пациентам, получившим ИХТ в 1-й линии, проводят альтернативный режим с включением цитостатических препаратов перекрестного действия и ранее неиспользованного моноклонального антитела к CD20 с последующей поддерживающей терапией этим моноклональным антителом. При применении СНОР-подобной ХТ на этапе индукции оптимальным препаратом 2-й линии является бендамустин [14]. В случае использования бендамустина в 1-й линии СНОР-подобная терапия считается допустимым вариантом лечения пациентов с POD24, ранее не получавших антрациклины [3].

Длительное время для лечения ФЛ в нашем арсенале было одно моноклональное антитело к CD20 – ритуксимаб. После индукционного этапа лечения на его основе при проведении последующей поддерживающей терапии (при условии достижения и сохранения ответа) отмечается значительное преимущество в показателях ВБП по сравнению с наблюдением. По результатам международного многоцентрового открытого исследования III фазы PRIMA при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом после индукционной ИХТ с ним было продемонстрировано существенное увеличение выживаемости без признаков заболевания с улучшением качества ответа: при 3-летней медиане наблюдения пациенты, получающие поддерживающую терапию, имели существенно лучшие показатели ВБП по сравнению с больными без нее: 74,9 % против 57,6 % [15]. При анализе долгосрочных данных медиана ВБП в группе поддерживающей терапии ритуксимабом составила 10,5 года по сравнению с 4,1 года в группе наблюдения [16].

С 2016 г. для лечения рецидивов ФЛ, а с 2017 г. и для 1-й линии терапии в нашей стране зарегистрировано моноклональное антитело к CD20 2-го типа – обинутумаб. Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинаций обинутумаб + ХТ и ритуксимаб + ХТ был проведен в крупном международном исследовании III фазы GALLIUM, по результатам которого показано, что при индукционной ИХТ на основе обинутумаба отмечается значимо более длительная ВБП, чем при режимах с ритуксимабом

(при медиане наблюдения 57,3 мес ВВП составила 78,1 % против 67,2 % соответственно) с существенным снижением риска событий POD24. Эти данные свидетельствуют в пользу применения обинутузумаба у первичных пациентов с ФЛ с высоким риском раннего прогрессирования [3, 17]. Однако по данным этого исследования при ХТ с обинутузумабом чаще отмечались тяжелые нежелательные явления, чем при ХТ с ритуксимабом [17].

При резистентной к ритуксимабу или ритуксимаб-содержащим режимам ФЛ, а также при прогрессировании заболевания после такого лечения в 2016 г. по результатам международного открытого рандомизированного исследования III фазы GADOLIN была зарегистрирована комбинация обинутузумаб + бендамустин с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом [18]. Возможной нехимиотерапевтической опцией для пациентов, ранее не получавших ритуксимаб, является комбинация леналидомид + ритуксимаб [19], а в случае ранней прогрессии после ритуксимаба – леналидомид + обинутузумаб [20].

Что касается схем, используемых для лечения агрессивных неходжкинских лимфом, то они также могут быть эффективны. У соматически сохранных молодых больных ФЛ при химиочувствительной POD24 рассматривается возможность проведения высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Достоверно показано увеличение выживаемости при проведении высокодозной консолидации с ауто-ТГСК в этой прогностически крайне неблагоприятной группе. Так, V. Jurinovic и соавт. предоставили результаты исследования о значительном увеличении 5-летней ВВП и ОВ больных ФЛ с POD24 при выполнении высокодозной ХТ с ауто-ТГСК: 51 % против 19 % и 77 % против 59 % соответственно [21]. Также показана зависимость увеличения выживаемости больных ФЛ с POD24 от срока выполнения высокодозной консолидации. Улучшение показателей 5-летней ОВ пациентов с ранней прогрессией ФЛ выявлено при высокодозной консолидации с ауто-ТГСК, выполненной в течение первого года [22]. Поэтому у соматически сохранных молодых больных ФЛ с POD24 разумно рассматривать возможность проведения высокодозной ХТ с ауто-ТГСК. Однако этот метод нельзя считать стандартом. Ведутся исследования по сравнению эффективности ауто-ТГСК и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных ФЛ с POD24. Есть данные, что, несмотря на большую частоту рецидивов после ауто-ТГСК, 5-летняя ОВ сопоставима с таковой при трансплантации от HLA-подходящего родственного донора [23].

В попытке улучшить результаты лечения ФЛ ведется активный поиск новых терапевтических опций. Проводится большое количество клинических исследований при ФЛ, в которых тестируются новые препараты с различными механизмами противоопухоле-

вого действия и к различным В-клеточным мишеням, применяемые как в монотерапии, так и в комбинациях (новые моноклональные и биспецифические антитела, конъюгаты антитела и лекарственных токсинов, ингибиторы PI3K, иммуномодулирующие агенты, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы гистонметилтрансферазы, опухолеспецифические вакцины, CAR T-клеточная терапия и др.) [24]. В России из новых опций 3-й и последующих линий терапии при рецидивирующем/рефрактерном течении ФЛ в настоящее время зарегистрирован только дувелисиб (пероральный двойной селективный ингибитор дельта- и гамма-изоформ PI3K) [25].

Клинический случай

Пациентка, 36 лет, в ноябре 2009 г. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов. При обследовании (ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи, периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием) были обнаружены увеличенные и структурно измененные околоушные слюнные железы, практически все группы периферических лимфатических узлов, внутригрудные, брыжеечные и множественные забрюшинные лимфатические узлы (с наибольшим конгломератом в мезо- и эпигастрии более 13,5 см (рис. 1, а), определялись инфильтрация головки поджелудочной железы, спленомегалия и множественные очаги в легочной паренхиме с обеих сторон размером до 12 мм (рис. 1, б). ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ не проводилась по причине малой доступности исследования на тот момент.

В-симптомов не отмечалось. Пациентке была выполнена эксцизионная биопсия надключичного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптата выявлена картина, характерная для ФЛ 1-го цитологического типа с фолликулярным характером роста: отмечено практически полное стирание нормального строения лимфатического узла, опухолевая популяция была представлена преимущественно клетками с морфологией centroцитов, которые формировали фолликулоподобные структуры (рис. 2, а) с высокой экспрессией BCL-2 в них (рис. 2, б), CD20⁺ составляли около 90 % клеток опухоли, их пролиферативная активность (Ki-67⁺) – около 15 % (рис. 2, в); CD4⁺-Т-лимфоцитов не выявлено. При билатеральной трепанобиопсии костного мозга обнаружено его специфическое поражение (рис. 3).

Таким образом, по результатам комплексного обследования пациентке установлен диагноз: ФЛ 1-го цитологического типа с преимущественно фолликулярным характером роста, стадия IVA, с поражением околоушных слюнных желез, периферических (затылочного слева, над- и подключичных, подмышечных и паховых с обеих сторон), внутригрудных, брыжеечных и забрюшинных

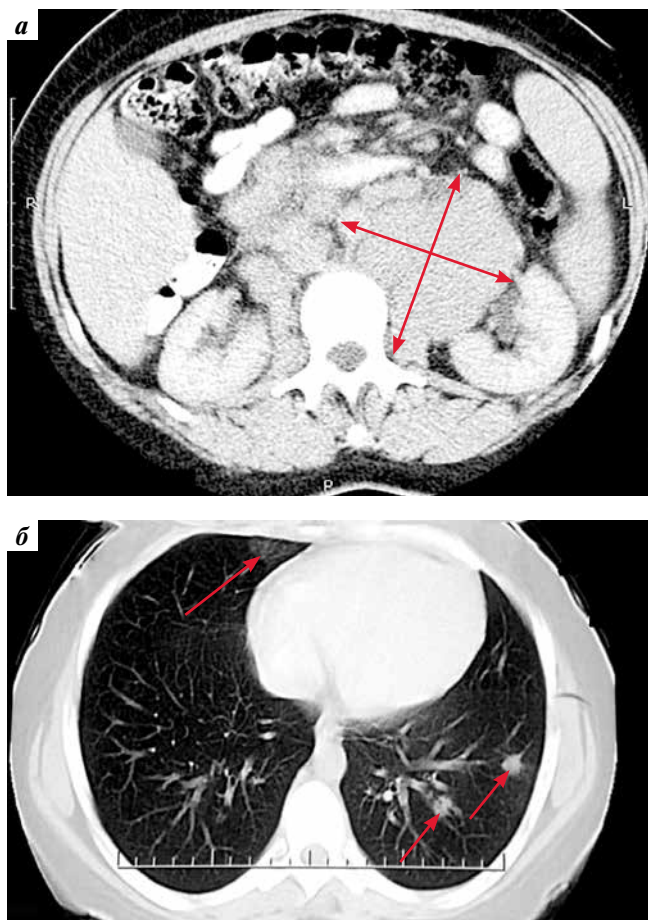


Рис. 1. Компьютерная томография в дебюте заболевания: а – массивный забрюшинный конгломерат (стрелки); б – многоочаговое поражение легочной ткани (стрелки)

Fig. 1. Computed tomography at the onset of the disease: a – massive retroperitoneal conglomerate (arrows); б – multifocal lesion of the lung tissue (arrows)

лимфатических узлов, инфильтрацией головки поджелудочной железы, многоочаговым поражением легких и костного мозга; спленомегалия.

Согласно FLIPI и FLIPI-2 риск раннего прогрессирования заболевания был оценен как высокий. Опухолевая нагрузка по критериям GELF определена как высокая. Было признано целесообразным провести антрациклин-содержащую индукционную ИХТ. За период с 27.11.2009 по 01.05.2010 больной было выполнено 8 курсов R-CHOP в стандартных дозах. Переносимость ИХТ относительно удовлетворительная. Частичная ремиссия заболевания была достигнута после 4-го курса, по завершению этапа индукции визуализировались лишь единичные мелкие периферические, паратрахеальные и забрюшинные лимфатические узлы. При контрольной билатеральной трепанобиопсии костного мозга специфического поражения не было выявлено. С июля 2010 г. пациентке проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом (375 мг/м² каждые 3 мес), через год по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ была констатирована полная ремиссия заболевания.

В начале февраля 2012 г. на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом пациентка обнаружила уплотнения кожи в волосистой части головы. При УЗИ в местах

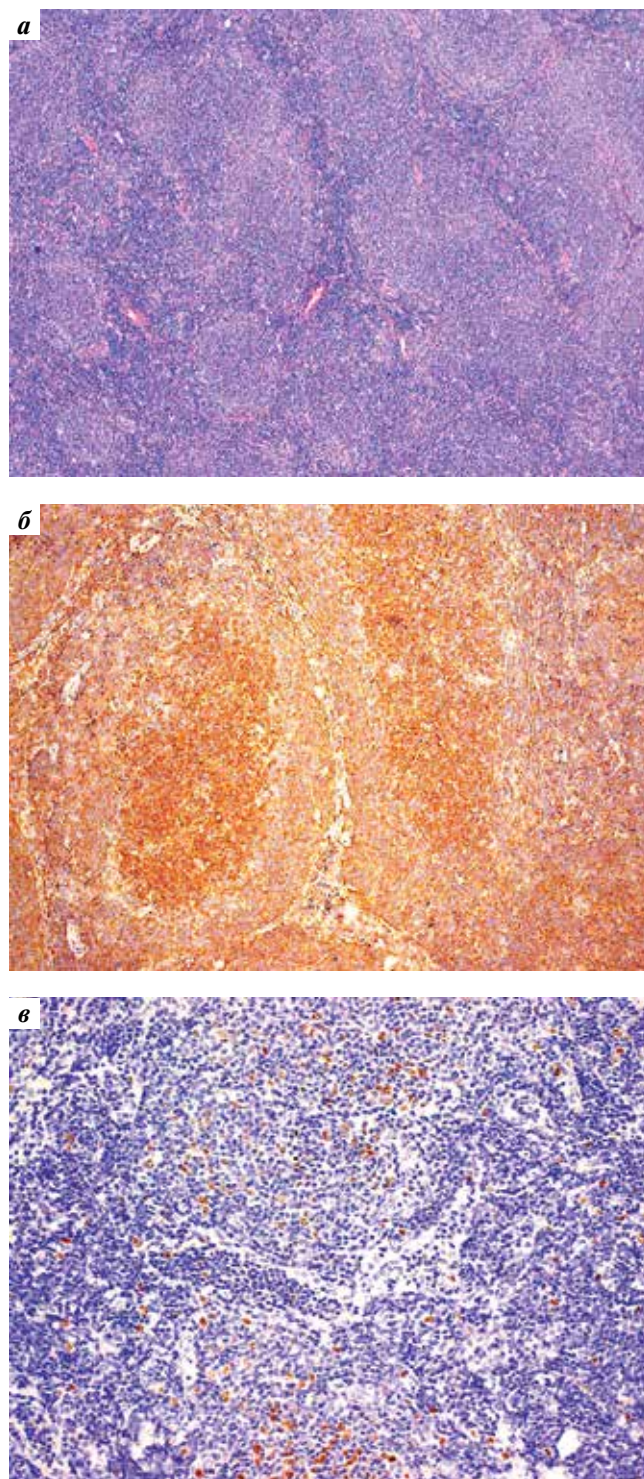


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла при диагностике заболевания: а – опухолевые клетки преимущественно с морфологией центроцитов формируют фолликулоподобные структуры (окраска гематоксилином и эозином, ×100); б – высокая экспрессия BCL-2 в фолликулоподобных структурах (иммуногистохимическое исследование с BCL-2, ×100); в – пролиферативная активность опухолевых клеток около 15 % (иммуногистохимическое исследование с Ki-67, ×100)

Fig. 2. Biopsy of the lymph node at the time of diagnosis: a – tumor cells with predominantly morphological pattern of centrocytes form follicle-like structures (staining with hematoxylin and eosin, ×100); б – high expression of BCL-2 in follicle-like structures (immunohistochemical study with BCL-2, ×100); в – proliferative activity of tumor cells about 15 % (immunohistochemical study with Ki-67, ×100)

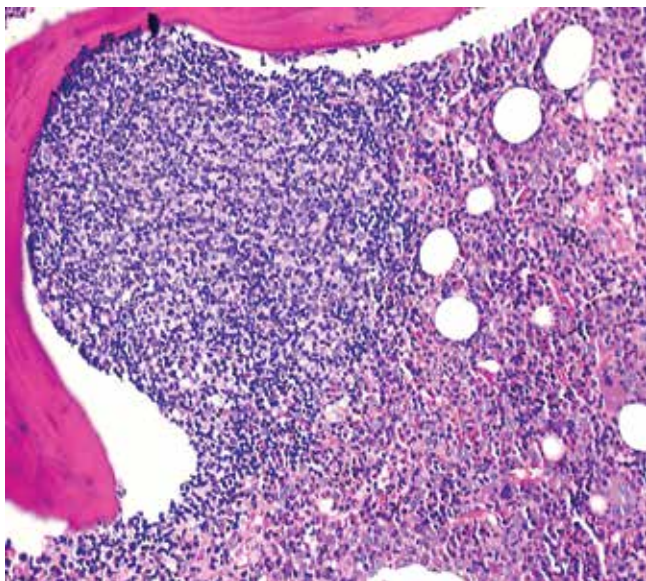


Рис. 3. Массивный инфильтрат мономорфных лимфоидных клеток в трепанобиоптате костного мозга (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Massive infiltrate of monomorphic lymphoid cells in bone marrow trephine biopsy (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

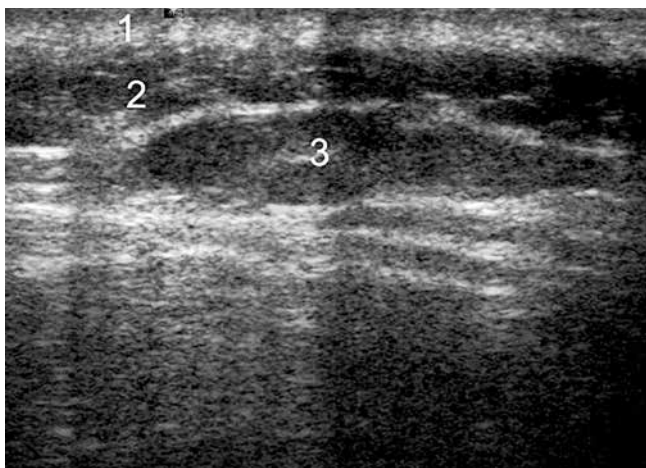


Рис. 4. Ультразвуковое исследование мягких тканей височной области: 1 – неизменная кожа; 2 – неизменная подкожная клетчатка; 3 – опухолевый узел размером $20 \times 20 \times 3$ мм

Fig. 4. Ultrasound examination of temporal region soft tissues: 1 – unchanged skin; 2 – unchanged subcutaneous tissue; 3 – tumor node $20 \times 20 \times 3$ mm in size

пальпируемых уплотнений выявлены участки утолщения кожи 4–5 мм, очаги и инфильтраты в глубоких слоях дермы до 2 см (рис. 4). При дообследовании были обнаружены множественные очаги в мягких тканях шеи и передней грудной стенки слева, мягкотканый паравертебральный компонент на уровне позвонков Th2–5 слева размером до 6,5 см, исходящий из спинномозгового канала и пролабирующий в левую плевральную полость, увеличенные и структурно измененные брыжеечные, забрюшинные и тазовые лимфатические узлы, массивные инфильтраты в параметральной клетчатке с обеих сторон (начиная от уровня отхождения маточных труб до шейки матки, без четкой границы с ними) и у стенок

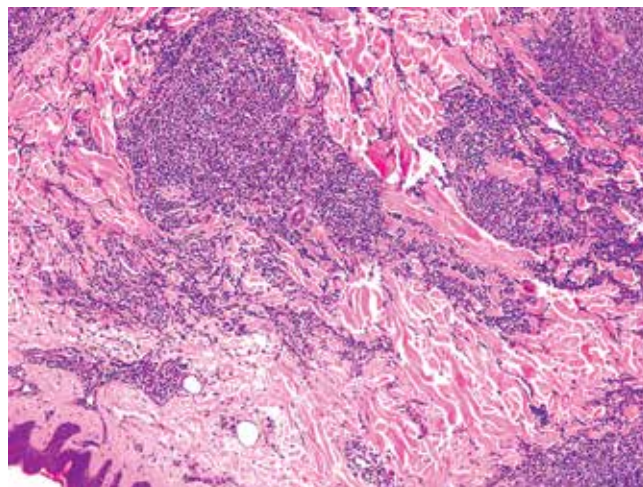


Рис. 5. Опухолевый инфильтрат в глубоких отделах дермы и мышечной ткани (гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 5. Tumor infiltrate in the deep parts of the dermis and muscle tissue (histological examination, stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

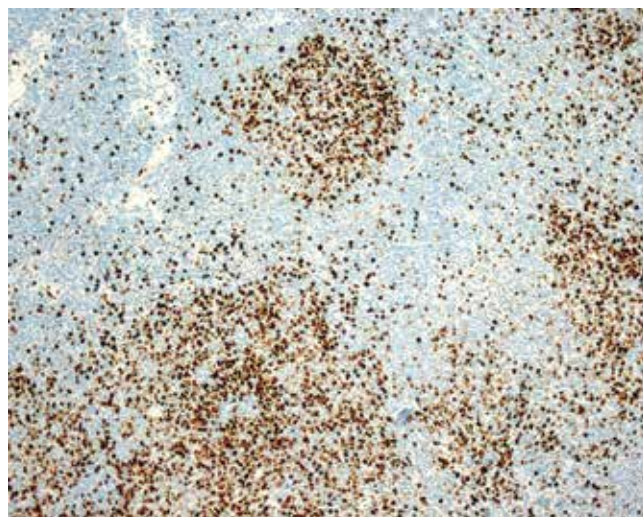


Рис. 6. Пролиферирующая фракция опухолевых клеток около 60 % (иммуногистохимическое исследование с Ki-67, $\times 200$)

Fig. 6. Proliferating fraction of tumor cells about 60 % (immunohistochemical study with Ki-67, $\times 200$)

таза, по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов и мезоректальной фасции. Симптомов опухолевой интоксикации не отмечалось. Пациентке была выполнена тотальная биопсия образования правой височной области. При ИГХ- и гистологическом исследованиях в глубоких отделах дермы обнаружены нодулярно-диффузные опухолевые инфильтраты (рис. 5) с доминированием клеток с морфологией центробластов (>15 в поле зрения), но с присутствием centrocytes, выявлено увеличение пролиферирующей фракции опухолевых клеток до 60 % (рис. 6). Таким образом, подтверждена прогрессия ФЛ (цитологический тип – 3А, с фолликулярно-диффузным типом роста).

Дополнительно под ультразвуковой навигацией пациентке была выполнена трепанобиопсия инфильтрата

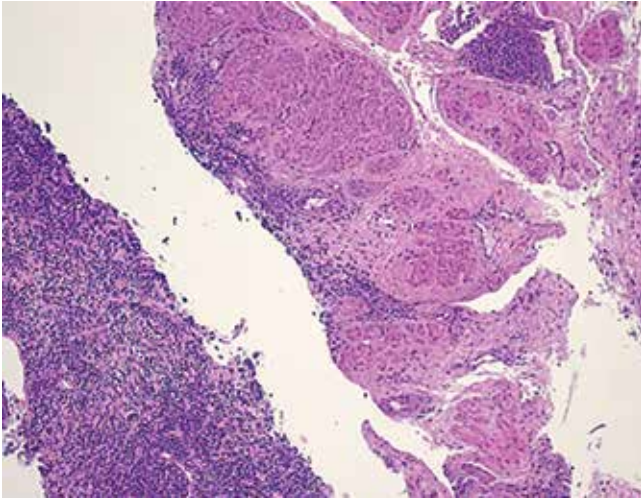


Рис. 7. Лимфоидный инфильтрат в параметральной клетчатке (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 7. Lymphoid infiltrate in parametric tissue (stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

параметральной клетчатки, по результатам гистологического исследования подтверждено специфическое поражение (рис. 7).

При билатеральной трепанобиопсии костного мозга опухолевого роста не обнаружено. Таким образом, на фоне проведения поддерживающей терапии ритуксимабом констатируется раннее прогрессирование заболевания. С учетом молодого возраста и соматической сохранности пациентки, генерализованной прогрессии ФЛ с появлением таких неблагоприятных характеристик опухоли, как цитологический тип 3 и индекс пролиферации 60 %, было принято решение об интенсификации противоопухолевого лечения. В период с 16.03.2012 по 22.04.2012 больной было проведено 2 курса по программе Dеха-ВЕАМ (дексаметазон, кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид), после 1-го курса выполнены мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В посткурсовые периоды отмечались фебрильная нейтропения, глубокая тромбоцитопения без геморрагических осложнений, анемия III степени и умеренная гепатотоксичность. После 2 курсов Dеха-ВЕАМ констатируется частичная ремиссия: регресс целевых очагов (паравerteбрального компонента на уровне позвонков Th2–5 слева, массивных инфильтратов в параметральной клетчатке с обеих сторон и у стенок таза, а также по ходу подвздошных сосудов) составил 70 % и более, очаги в мягких тканях головы и шеи перестали визуализироваться.

В период с 01.06.2012 по 06.06.2012 пациентке была проведена высокодозная ХТ по программе ВЕАМ и 07.06.2012 — ауто-ТГСК (перелито $9,8 \times 10^6$ /кг CD34⁺-клеток). Посттрансплантационный период осложнился тяжелым мукозитом (язвенно-некротическим стоматитом, фарингитом, эзофагитом) и правосторонней верхнедолевой пневмонией в условиях миелотоксического агранулоцитоза, глубокой тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, умеренной анемией и токсическим гепатитом. Осложнения были купированы.

При контрольном обследовании через месяц после ауто-ТГСК визуализировался лишь остаточный паравerteбральный компонент на уровне позвонков Th2–4 слева размером около 3 см. В рамках комбинированного лечения на него была проведена лучевая терапия. После завершения химиолучевого лечения (сентябрь 2012 г.) пациентка находилась под строгим динамическим наблюдением.

Через 3 мес при плановом УЗИ были обнаружены гипохогенные периферические (околоушные, подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные), внутригрудные, брыжеечные и забрюшинные лимфатические узлы. По результатам ИГХ- и гистологического исследований биоптата подмышечного лимфатического узла была подтверждена прогрессия ФЛ (цитологический вариант и характер роста прежний, без признаков трансформации). В костном мозге пара- и интертрабекулярно выявлены нодулярные скопления полиморфных опухолевых лимфоидных клеток, определялось преобладание жировых клеток над ядросодержащими. Таким образом, несмотря на интенсификацию лечения с включением высокодозной консолидации с ауто-ТГСК, отмечена дальнейшая прогрессия ФЛ.

В связи с гипоплазией костного мозга флударабинсодержащие режимы были неприменимы. В нашем арсенале был бендамустин. Однако с учетом высокой опухолевой нагрузки эффективность монотерапии препаратом представлялась сомнительной. В связи с отсутствием на тот период альтернативных ритуксимабу моноклональных антител к CD20 было решено включить его в программу лечения. С конца декабря 2012 г. по май 2013 г. проведено 6 курсов R-В (ритуксимаб, бендамустин). В результате достигнута полная ремиссия заболевания, которая сохраняется уже почти 9 лет.

Обсуждение

При существующих на сегодняшний день терапевтических опциях в подобной клинической ситуации индукционный режим вероятнее всего был бы на основе обинутузумаба, но остался бы антрациклинсодержащим. После завершения этапа ИХТ поддерживающая терапия моноклональным антителом обязательна. Целесообразность использования обинутузумаба в 1-й линии заключается в том, что, во-первых, при проведении индукционной ИХТ на основе обинутузумаба показана более длительная ВБП и существенное снижение риска событий POD24, чем при режимах с ритуксимабом. Во-вторых, обинутузумаб практически нивелирует различия в эффективности применяемых режимов ХТ (СНОР или бендамустин), которые имеют при комбинации их с ритуксимабом [17]. Дальнейшая тактика зависела бы от длительности ВБП. В случае ранней прогрессии ФЛ при условии ее химиочувствительности к ХТ 2-й линии рассматривалась бы возможность проведения высокодозной консолидации с ауто-ТГСК (в течение первого года с момента диагностики POD24) или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение

Таким образом, в связи со значительной вариабельностью течения ФЛ существует абсолютно доказанная необходимость детекции пациентов группы крайне высокого риска уже на момент установления диагноза, а не констатируемая после не-

удач в лечении. Терапия ФЛ должна быть более персонализирована и основываться на выявленных у конкретного пациента молекулярно-биологических особенностях опухоли с возможностью использования новых таргетных препаратов уже на этапе индукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shadman M., Li H., Rimsza L. et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus Rituximab or CHOP plus ¹³¹I-Tositumomab: long-term follow-up of Phase III Randomized Study SWOOG-S0016. *J Clin Oncol* 2018;36(7):697–703. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5083.
- Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. *Клиническая онкогематология* 2013;6:20–33. [Tumyan G.S. Follicular lymphoma: current trends and my choice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6:20–33. (In Russ.)].
- Lipof J.J., Barr P.M. Early Progression of Follicular Lymphoma. *Biology and Treatment. Hematol Oncol Clin N Am* 2020;34(4):757–69. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.02.009.
- Casulo C., Le-Rademacher J., Dixon J. et al. Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2017. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.412.412.
- Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- Lansigan F., Barak I., Pitcher B. et al. The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following firstline immunotherapy: a combined analysis of 3 CALGB trials. *Cancer Med* 2019;8(1):165–73. DOI: 10.1002/cam4.1918.
- Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
- Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- Mondello P. Intrafollicular CD4+ T-cells as an independent predictor of early clinical failure in newly diagnosed Follicular lymphoma. *Blood* 2019;134(Suppl_1):121. DOI: 10.1182/blood-2019-126233.
- Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
- Huet S., Tesson B., Jais J.P. et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 2018;19(4):549–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30102-5.
- Fischer T., Zing, N.P.C., Chiatton C.S. et al. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97(1):17–29. DOI: 10.1007/s00277-017-3151-2.
- Link B.K. Transformation of follicular lymphoma – Why does it happen and can it be prevented? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(1):49–56. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.005.
- Бабичева Л.Г., Капланов К.Д., Поддубная И.В. Современные алгоритмы терапии рецидивов фолликулярной лимфомы. *Методическое пособие. М.: Экон-Информ, 2021. 29 с.* [Babicheva L.G., Kaplanov K.D., Poddubnaya I.V. Modern algorithms for the treatment of recurrent follicular lymphoma. *Methodical manual. Moscow: Ekon-Inform, 2021, 29 p.* (In Russ.)].
- Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
- Bachy E., Seymour J.F., Feugier P. et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
- Marcus R., Davies A., Ando K. et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.
- Sehn L.H., Chua N., Mayer J. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- Leonard J., Trneny M., Izutsu K., Fowler N. Augment phase III study: lenalidomide/rituximab (R2) improved efficacy over rituximab/placebo in relapsed/refractory follicular patients irrespective of POD24 status. *Hematol Oncol* 2019;37(S2):114–5. DOI: 10.1002/hon.75_2629.
- Бабичева Л.Г. Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020). *Современная онкология* 2021;23(1):172–84. [Babicheva L.G. New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2021;23(1):172–84. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748.
- Jurinovic V., Metzner B., Pfreundschuh M. et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1172–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.
- Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W. et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
- Smith S.M., Godfrey J., Ahn K.W. et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*

2018;124(12):2541–51.
DOI: 10.1002/cncr.31374.

24. Nath K., Gandhi M.K. Targeted treatment of follicular lymphoma. *J Pers Med* 2021; 11(2):152. DOI: 10.3390/jpm11020152.

25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Копиктра. ЛП-006892 от 19.03.2021.

По данным Государственного реестра лекарственных средств. Доступно по:

<http://grls.rosminzdrav.ru>. [Instructions for the medical use of the drug Copicta. LP-006892 dated 19.03.2021. According to the State Register of Medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.А. Вернюк: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гушина, Л.С. Хайруллина: разработка концепции и дизайна статьи; А.А. Феденко: редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.A. Vernyuk: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing; A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina: concept and design development; A.A. Fedenko: article editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29



Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года

Ю.С. Коркина¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, С.Р. Варфоломеева²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Острые лейкозы (ОЛ) у детей в возрасте до 1 года являются очень редкой патологией, составляя до 5 % всех случаев ОЛ детского возраста. Клиническое течение младенческих ОЛ крайне агрессивное, с частой экстрамедуллярной диссеминацией, инициальным гиперлейкоцитозом и абберациями с вовлечением гена *MLL*. Преобладание неблагоприятных клинико-лабораторных характеристик приводит к тому, что результаты лечения по современным протоколам у детей до 1 года остаются неудовлетворительными: 4-летняя бессобытийная выживаемость при остром лимфобластном лейкозе составляет $50,9 \pm 4,5$ %, 3-летняя бессобытийная выживаемость при остром миелоидном лейкозе – 72–74 %.

Оптимизация программ терапии младенческих ОЛ с учетом анатомо-физиологических особенностей детей, включения таргетных (блинатумомаб), эпигенетических и клеточных технологий является актуальной и в настоящее время нерешенной задачей детской онкологии-гематологии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, диагностика, ген *MLL*, лечение, дети до 1 года

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года. Онкогематология 2022;17(2):23–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29.

Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia

Yu.S. Korkina¹, T.T. Valiev^{1,2}, S.R. Varfolomeeva²

¹Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Acute leukemia (AL) in children up to 1 year old is very rare disease, comprise less 5 % of all pediatric AL cases. The clinical course of infant AL is extremely aggressive with frequent extramedullar dissemination, initial hyperleukocytosis and *MLL* aberrations. Predominance of unfavorable clinical and laboratory features leads to unsatisfactory treatment results by modern curative protocols in children up to 1 year old: 4-year event-free survival for acute lymphoblastic leukemia is 50.9 ± 4.5 % and 3-year event-free survival for acute myeloid leukemia – 72–74 %.

Optimization of therapeutic programs for infant AL with consideration to anatomy and physiologic features of infants, inclusion of targeted drugs (blinatumomab), epigenetic and cell technologies is actual and not resolved problem in modern pediatric oncology-hematology.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, diagnosis, *MLL* gene, treatment, infants

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):23–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29.

Острые лейкозы (ОЛ) являются наиболее частым вариантом злокачественных новообразований у детей, составляя до 33 %. Около 50 % случаев приходится на возраст 4–5 лет, тогда как ОЛ у детей до 1 года составляют менее 5 % всех ОЛ. Ежегодно на 1 млн новорожденных регистрируют 4,3–8,6 случая ОЛ. У девочек заболевание встречается чаще, чем у мальчиков, что отличает младенческие ОЛ от патологии более старшего возраста, при которой преимущественно болеют дети мужского пола. Отмечена ассоциация ОЛ с генетическими синдромами Дауна, Эллиса–ван Кревелда, Вискотта–Олдрича, анемией Фанкони.

Врожденный ОЛ (ВОЛ) – вариант младенческого лейкоза, который диагностируется в первые 28 дней жизни, характеризуется крайне агрессивным клиническим течением и является фатальным без проведения терапии в течение 3–4 нед. В клинической картине отмечаются геморрагический синдром, гепатоспленомегалия, поражение кожи в виде синюшных/красных узлов (лейкемиды), нарастают интоксикационный и инфекционный синдромы [1–8].

Несмотря на то что ОЛ у детей старше 1 года подразделяется на лимфобластный (ОЛЛ) и миелоидный (ОМЛ), данная классификация не является столь однозначной при ОЛ у детей до 1 года, поскольку описаны случаи трансформации одного варианта ОЛ в другой. При ВОЛ лимфоидные и миелоидные лейкоэмические бластные клетки имеют сходные иммунологические и генетические изменения, отмечается смешанный иммунофенотип либо признаки недифференцированного лейкоза, что существенно затрудняет диагностику. Данные биологические особенности ВОЛ свидетельствуют об опухолевой трансформации ранних клеток-предшественниц, еще не полностью коммитированных в отношении лимфоидной и/или миелоидной дифференцировки.

Преобладание иммунологических маркеров миелоидного ряда клеточной дифференцировки при ОЛ чаще встречается у детей в возрасте до 1 мес (70 %). Среди иммуноморфологических вариантов преобладают М4 и М5, а также М7 (характерный для детей с синдромом Дауна). Признаки лимфоидного иммунофенотипа отмечены в 20 % случаев ВОЛ. Что касается иммунологических подвариантов ОЛЛ, то у младенцев чаще диагностируется про-В ОЛЛ, тогда как у детей более старшего возраста – иммуноподвариант пре-пре-В.

Дебют и клинические проявления ОМЛ и ОЛЛ у детей до 1 года схожи: гиперлейкоцитоз, поражение центральной нервной системы (ЦНС) (в 14 % случаев), кожи (в виде плотных синюшных или красного цвета узлов) [2], гепатоспленомегалия. Заболевание может дебютировать с клинических проявлений менингита, энцефалита (за счет поражения ЦНС), гипербилирубинемии. Врожденные лейкозы следует дифференцировать с цитомегаловирусной инфекцией, гепатитами, сепсисом [1, 3, 6, 9]. С учетом анемического синдрома

в клинической картине следует проводить дифференциальную диагностику с анемией недоношенных детей, а геморрагический синдром требует дифференциальной диагностики с геморрагическими диатезами.

Ведущим лабораторным признаком является гиперлейкоцитоз в периферической крови ($>100 \times 10^9/\text{л}$), отмеченный в 58,3 % случаев, однако у 1/3 пациентов уровень лейкоцитов превышает $200 \times 10^9/\text{л}$. Гепатоспленомегалия, синдром желтухи и в особенности поражение ЦНС встречаются намного чаще, чем при ОЛ у детей старше 1 года.

Ранний дебют заболевания, выраженные клинические проявления, агрессивное клиническое течение, мультисистемность поражений, нетипичные и/или редкие для детей более старшего возраста хромосомные aberrации (например, $t(v;11q23)$, $inv(16)(p13.3q24.3)$, $t(11;12)(p15;p13)$, $t(8;16)(p11;p13)$, перестройки гена *MLL*) – основные особенности ОЛ у детей до 1 года. С точки зрения этиологии и патогенеза ОЛ у младенцев кардинально отличается от ОЛ детей более старшей возрастной группы и взрослых, и его следует рассматривать как заболевание, связанное с нарушением внутриутробного развития. В поддержку данной гипотезы приводятся результаты исследования, в котором при изучении пуповинной крови младенцев методом полимеразной цепной реакции были выявлены повторяющиеся соматические генетические мутации у детей, у которых в дальнейшем диагностирован ОЛ. В другой группе детей данные мутации не были обнаружены в пуповинной крови, и ОЛ у них не развивался. В этой работе убедительно показано, что потенциально лейкозогенные мутации с вовлечением гена *MLL* ($t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;19)(q23;p13.3)$, $t(9;11)(p21;q23)$, $t(10;11)(p12;q23)$, $t(11;19)(q23;p13.1)$) произошли внутриутробно [1, 10].

Еще одна гипотеза рассматривает ОЛ как результат обязательного сочетания 2 лейкозогенных мутаций. Первая мутация происходит в ранних клетках-предшественницах внутриутробно, а вторая – на постнатальном этапе развития ребенка. К первичным лейкозогенным мутациям, кроме реаранжировок гена *MLL*, относят $t(12;21)(p13;q22)$. Так, было показано, что в 6 (1 %) из 567 образцов пуповинной крови обнаружен химерный транскрипт *ETV6-RUNX1* – результат транслокации $t(12;21)(p13;q22)$, т. е. приблизительно 1 % новорожденных имели предполагаемую скрытую предлейкемическую популяцию клеток. Этот результат был независимо подтвержден в других исследованиях. О наличии исходного онкогенного события во внутриутробном периоде также свидетельствует факт возникновения ВОЛ у детей, матери которых были подвержены воздействию радиации, а также получавшие лечение ингибиторами топоизомеразы II. Несмотря на достоверную корреляцию между обнаружением лейкозогенных мутаций в пуповинной крови и последующим развитием лейкоза у младенцев, имеется

Таблица 1. Генетические перестройки гена *MLL* при врожденных острых лейкозах [11]Table 1. *MLL* gene rearrangements in congenital acute leukemia [11]

Участок слияния с <i>KMT2A</i> Fusion region with <i>KMT2A</i>	Название Name	Расположение Location	Транслокация Translocation	Химерный транскрипт Chimeric transcript	Белок Protein
<i>AFF1</i>	<i>AF4</i>	4q21	t(4;11)(q21;q23)	<i>KMT2A-AFF1</i>	MLL-AF4
<i>MLLT1</i>	<i>ENL</i>	19p13.3	t(11;19)(q23;p13.3)	<i>KMT2A-MLLT1</i>	MLL-ENL
<i>MLLT3</i>	<i>AF9</i>	9p21	t(9;11)(p21;q23)	<i>KMT2A-MLLT3</i>	MLL-AF9
<i>MLLT10</i>	<i>AF10</i>	10p12	t(10;11)(p12;q23)	<i>KMT2A-MLLT10</i>	MLL-AF10
<i>ELL</i>	—	19p13.1	t(11;19)(q23;p13.1)	<i>KMT2A-ELL</i>	MLL-ELL

небольшая популяция здоровых детей, в крови которых обнаруживается транскрипт *KMT2A-AFF1*. Данное наблюдение подтверждает необходимость второго генетического события для пролиферации лейкоэмического клона клеток [12–16].

Особый интерес представляет младенческий ВОЛ, опосредованный перестройкой гена смешанных линий гемопоэза *MLL*, который обладает уникальными клиническими и биологическими особенностями. *MLL*, также известный как гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2A (*KMT2A*), расположен на участке хромосомы 11q23, реаранжирован при младенческих ОЛ примерно в 34–50 % случаев ОМЛ и в 50–80 % случаев ОЛЛ. У детей более старшего возраста частота реаранжировок *MLL* составляет 14 и 6 % для ОМЛ и ОЛЛ соответственно. Отсутствие перестроек гена *MLL* повышает шансы на достижение ремиссии и выздоровление, в то время как обнаружение данной мутации в лейкоэмических клетках свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [17]. Следует отметить, что перестройка *KMT2A* у детей старше 1 года и взрослых в большинстве случаев ассоциирована с моноцитарной линией дифференцировки, в то время как при младенческих ОЛ данная мутация определяется в случаях острого мегакариобластного лейкоза [1, 18, 19].

MLL — достаточно крупный белок (3969 аминокислотных остатков) с множеством доменов. Его С-концевой домен SET представляет собой метилтрансферазу гистона H3-лизин 4 (H3K4). N-концевой домен распознает промоторы или энхансеры определенных генов и направляет локусы метилирования для домена SET. Результаты исследований показывают, что метилированный H3K4 связан с активной транскрипцией многих генов, включая *HOX*-гены, важные для гемопоэза. Однако избыточная экспрессия некоторых *HOX*-генов, таких как *HOXA9*, приводит к лейкемогенезу, так как запускаются процессы гиперметилирования участков ДНК. Также *MLL* является частью большого белкового комплекса (≥29 белков), содержащего лизин-специфичную деметилазу 1 (*LSD1*, также известную как *KDM1a*), которая в настоящее время является мишенью для ряда таргетных препаратов [1, 20].

Острые лейкозы с перестройкой *KMT2A* встречаются у младенцев, а также в группе больных, получавших лечение по поводу другой злокачественной опухоли с применением ингибиторов топоизомеразы II (например, этопозиды). В настоящее время доказано, что внутриутробное воздействие ингибиторов топоизомеразы II из окружающей среды (например, пищевых флавоноидов) может способствовать мутациям *KMT2A* и повышенному риску развития ВОЛ [17].

На сегодняшний день описано более 100 перестроек в различных участках гена *MLL*, но только некоторые из них приводят к возникновению ВОЛ. Так, изменения в участке *MLLT3* (*AF9*) отмечены в 22 % случаев врожденного ОМЛ, *MLLT10* (*AF10*) — в 27 %, *ELL* — в 17 %. При врожденном ОЛЛ в 49 % случаев происходят перестройки *AFF1* (*AF4*), в 22 % — *MLLT1* (*ENL*) и в 17 % — *MLLT3* (табл. 1).

Также описаны более редкие изменения *MLL* в участках *AFF3*, *MYO1F*, *SEPT6*, *SEPT9*, на долю которых приходится около 10,5 % всех *MLL*-ассоциированных aberrаций. Самым частым местом разрыва ДНК гена *MLL* при ОЛЛ являлся интрон 11 (48,1 %), при ОМЛ — интрон 9 (42,1 %). Наиболее распространенные механизмы образования химерных генов — реципрокная транслокация (73,6 %), сплайсинг (15,3 %), инсерция (11,1 %). Выявление точки разрыва ДНК гена *MLL*, механизма образования химерных генов важно не только для понимания биологических особенностей ВОЛ, но и для дальнейшего мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и оценки эффективности проводимой терапии [1, 11, 21, 22].

Мониторинг МОБ путем определения химерного транскрипта методом полимеразной цепной реакции проводится на контрольных точках протокола лечения. Однако было показано, что дни определения МОБ при лечении ОЛЛ у детей до 1 года отличаются от таковых у детей более старшей возрастной группы. Так, существуют данные о том, что наиболее значимой и информативной точкой контроля МОБ являются не 15-й и 36-й дни индукционной терапии (протокол *MLL-Baby*), а этап протокола после проведенного 2-го курса трансретиноевой кислоты. Сохранение МОБ-положительного статуса в данной точке свидетельствует

о крайне неблагоприятном прогнозе. Важно отметить, что наличие инициального поражения ЦНС, гиперлейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество бластных клеток в периферической крови на 8-й день индукционной терапии не считаются настолько значимыми факторами прогноза, как уровень МОБ в вышеуказанной контрольной точке [23, 24].

В последних исследованиях при ВОЛ была обнаружена новая перестройка *KMT2A* – *MLL-TFE3*, которая ассоциирована с крайне агрессивным клиническим течением заболевания. Ранее роль данной мутации обсуждалась в качестве онкогенного фактора при почечно-клеточном раке у детей (20–50 % всех случаев) и доказательств ее участия в лейкемогенезе не было. Однако в исследованиях *in vivo* было подтверждено, что *MLL-TFE3* способна вызывать агрессивный лейкоз у мышей. Полученные сведения открывают новые перспективы для исследований молекулярно-биологических основ лейкемогенеза у детей до 1 года [25].

Стандартной стратегией лечения ВОЛ с реаранжировками *MLL* является интенсивная химиотерапия с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на то что алло-ТГСК может способствовать улучшению прогноза ВОЛ, риск рецидива остается все еще высоким. Было показано, что прогностическое значение имеют сроки проведения алло-ТГСК. Так, в случаях проведения алло-ТГСК в течение 4 мес после завершения 1-го курса индукции ремиссии отмечено снижение частоты ранних рецидивов. Показатели общей выживаемости у младенцев с ОЛ и реаранжировками *MLL* после алло-ТГСК составляют 53 %, тогда как при отсутствии *MLL* – 59 % [26].

В целях повышения эффективности терапии ОЛ у детей до 1 года обсуждается использование FLT3-ингибиторов, эпигенетических агентов и иммунотерапии. Представлен опыт лечения ОЛЛ у младенца биспецифичными антителами (блинатумомабом) с инфузией донорских лимфоцитов: достигнута полная ремиссия, продолжающаяся 3 года [27].

Другое хромосомное нарушение, связанное с ВОЛ, – *inv(16)(p13.3q24.3)*, приводящая к слиянию генов *CBFA2T3* и *GLIS2*. Это наиболее часто встречающаяся aberrация у детей старше 1 года с острым мегакариобластным лейкозом без синдрома Дауна (60 % случаев). Мутации с вовлечением генов *CBFA2T3* и *GLIS2* наиболее характерны для ОЛ у детей и практически не выявляются у взрослых пациентов. Механизм действия полученного в результате мутации белка *CBFA2T3-GLIS2* заключается в связывании как с промоторными, так и с энхансерными последовательностями многих генов. В частности, он активирует экспрессию *ERG* и *KIT*, подавляет экспрессию *GATA1*. Следовательно, полученный белок, действуя на геном, вызывает остановку дифференцировки и увеличивает самообновление гемопоэтических клеток-предшественниц лейкозного клона. Интересно отметить, что бластные

клетки, содержащие данную мутацию, обычно демонстрируют характерный иммунофенотип (называемый RAM) с незначительной экспрессией CD45, отсутствием CD38, HLA-DR и выраженной экспрессией CD56. Обнаружение aberrаций с вовлечением *CBFA2T3* и *GLIS2* является неблагоприятным прогностическим фактором [1, 28, 29].

Два других гена – *KDM5A* (известный как *JARID1A*) и *KAT6A* – также обнаруживаются у детей младенческого возраста преимущественно с ОМЛ и связаны с нарушением регуляции экспрессии генов *HOX*-кластера. Перестройка *KDM5A* наиболее часто встречается при мегакариобластном варианте ОМЛ у младенцев, в то время как *KAT6A* – при миелонобластном и монобластном ОМЛ. Мутации с участием генов *KDM5A* и *KAT6A* ассоциированы не только с ОМЛ у детей до 1 года, но и часто являются причиной вторичного ОМЛ (развивающегося после цитотоксической химиотерапии по поводу первой злокачественной опухоли) [1].

Проведение полногеномного секвенирования позволило определить большой спектр генетических aberrаций, отличающих ВОЛ от лейкозов детей более старшего возраста и взрослых, а с учетом особенностей клинического течения и ответа на терапию достаточно убедительно можно констатировать тот факт, что ВОЛ – совершенно особое заболевание, отличное от аналогичных вариантов у других возрастных групп [1, 18].

Лечение ВОЛ существенно отличается от лечения ОЛ детей в целом. Разрабатывают и активно внедряют протоколы лечения младенческих ОЛ научные группы Interfant (Европа), COG (Северная Америка) и Японская группа по изучению детской лейкемии (JPLSG). Во всех протоколах используется идентичная программа индукции, основанная на протоколе Interfant-99. В программах COG применялся более интенсивный режим индукции, но от него отказались в пользу индукции протокола Interfant из-за чрезмерной токсичности. В недавно завершенных исследованиях применялась стратификация больных на прогностические группы риска с учетом возраста, инициального уровня лейкоцитов, поражения ЦНС и типа мутаций *KMT2A* (табл. 2).

Дифференцированная риск-адаптированная терапия позволяет получить 4–5-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОЛЛ у младенцев с перестройками *MLL* в 29,1–43,2 % случаев, тогда как при отсутствии aberrаций с вовлечением *MLL* – в 56,9–95,5 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на годы исследований и накопленный опыт, общая выживаемость при ВОЛ существенно не увеличилась с момента появления трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (табл. 3).

В отличие от детей более старшего возраста, при ОЛЛ у детей до 1 года показатели выживаемости в 1,5–2,0 раза ниже. Так, 4-летняя БСВ составляет $50,9 \pm 4,5$ % (у детей старше 1 года – $82,5 \pm 3,4$ %), тогда как

Таблица 2. Стратификация на группы риска острого лимфобластного лейкоза у младенцев в современных протоколах лечения

Table 2. Risk groups stratification for infant acute lymphoblastic leukemia in modern treatment protocols

Риск Risk	Interfant	COG	JPLSG
Высокий High	<i>KMT2A</i> , возраст <6 мес, уровень лейкоцитов ≥ 300 тыс/мкл <i>KMT2A</i> , age <6 months, leukocyte count $\geq 300\,000/\mu\text{L}$	<i>KMT2A</i> , возраст <3 мес <i>KMT2A</i> , age <3 months	<i>KMT2A</i> , возраст <6 мес или лейкоз центральной нервной системы <i>KMT2A</i> , age <6 months or CNS leukemia
Средний Intermediate	<i>KMT2A</i> и отсутствие других критериев высокого риска <i>KMT2A</i> and no other high-risk criteria		
Низкий Low	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>

Таблица 3. Показатели выживаемости при острых лейкозах у детей до 1 года, %

Table 3. Survival rates for acute leukemia in children under 1 year old, %

Выживаемость Survival	COG	JPLG	Interfant
5-летняя бессобытийная выживаемость 5-years event-free survival	42,3 [30]	50,9 [26]	46,1 [26]
5-летняя общая выживаемость 5-years overall survival	52,9 [30]	60,5 [26]	55,2 [26]

3-летняя БСВ при ОМЛ вполне сопоставима с таковой у детей более старшей возрастной группы – 72–74 % [31, 32]. Отрицательный вклад в показатели общей выживаемости вносят не только крайне неблагоприятные клинические и молекулярно-биологические характеристики ОЛ, но и физиологические особенности младенческого организма, снижающие переносимость проводимого противоопухолевого лекарственного лечения и повышающие частоту осложнений. С учетом колоссальной опухолевой массы у 40 % детей до 1 года с ОЛ развивается жизнеугрожающее осложнение – синдром острого лизиса опухоли. Почечная токсичность метотрексата регистрируется у 23 % детей (в связи со сниженной гломерулярной и тубулярной функциями почек). Постхимиотерапевтический период существенно чаще осложняется внутричерепными кровоизлияниями (за счет более интенсивного кровоснабжения головного мозга, чем у детей более старшей возрастной группы), мукозитами III–IV степеней, тяжелыми инфекционными осложнениями и сепсисом (с учетом общей иммунологической незрелости младенческого организма). На распределение цитостатиков влияют преобладание внеклеточной жидкости и воды у младенцев, низкая активность цитохрома P450, а также низкое сродство активных метаболитов цитостатиков к белкам сыворотки крови детей раннего возраста.

Таким образом, ОЛ у детей до 1 года представляют собой особую гетерогенную группу опухолей системы

крови со специфическими клиническими, иммунологическими, молекулярно-биологическими и цитогенетическими характеристиками, отличающими их от аналогичных заболеваний у детей более старшего возраста и взрослых. Инициальный гиперлейкоцитоз, преобладание случаев с неблагоприятными цитогенетическими абберациями (с вовлечением *MLL*, *KMT2A*) и как результат плохой ответ на лечение привели к тому, что показатели 4-летней БСВ при ОЛЛ составляют $50,9 \pm 4,5$ %, 3-летней БСВ при ОМЛ – 72–74 % при обязательном выполнении алло-ТГСК в максимально ранние сроки. Морфофункциональная незрелость младенческого организма способствует более высокой частоте постхимиотерапевтических осложнений, что также отрицательно влияет на выживаемость детей.

Современные программы терапии характеризуются неудовлетворительными результатами, а развивающиеся осложнения (в том числе отдаленные) заставляют проводить поиск новых терапевтических подходов к лечению младенческих ОЛ. Одной из возможных опций является применение таргетных препаратов (блинатумомаб) и эпигенетических агентов. Так, при ОЛ с перестройками *MLL* патогенетически оправданно использование ингибиторов LSD1, что повышает метилирование H3K4, подавляет экспрессию генов, связанных с лейкозом, индуцирует апоптоз и дифференцировку, подавляет самообновление стволовых лейкозных клеток [14, 19, 27].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wertheim G. Infant acute leukemia. *Clin Lab Med* 2021;41(3):541–50. DOI: 10.1016/j.cll.2021.04.002.
- Brethon V., Cavé H., Fahd M. et al. Les leucémies aiguës de l'enfant de moins d'un an: des maladies rares, encore un défi [Infant acute leukemia (in French)]. *Bull Cancer* 2016;103(3):299–311. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.11.009.
- Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н. и др. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(5):204–8. [Gabitova N.H., Zhdanova S.I., Cherezova I.N. et al. A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(5):204–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208.
- Богдельников И.В., Усова С.В., Дябина Т.А. и др. Случай острого лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка* 2013;2(45):121–6. [Bogadel'nikov I.V., Usova S.V., Dyabina T.A. et al. Case of acute leukemia in infant. *Zdorov'e rebenka = Child Health* 2013;2(45): 121–6. (In Russ.)].
- Нечаев В.Н., Черненко Ю.В., Мишина О.А. и др. Врожденный мегакариобластный лейкоз: клинический случай. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019;15(1):34–40. [Nechaev V.N., Chernenkov Yu.V., Mishina O.A. et al. Congenital megakaryoblastic leukemia: a clinical case. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019;15(1):34–40. (In Russ.)].
- Emerenciano M., Koifman S., Pombo-de-Oliveira M.S. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(6):749–60. DOI: 10.1590/s0100-879x2007000600002.
- Valentine M.C., Linabery A.M., Chasnoff S. et al. Excess congenital non-synonymous variation in leukemia-associated genes in *MLL*-infant leukemia: a Children's Oncology Group report. *Leukemia* 2014;28(6):1235–41. DOI: 10.1038/leu.2013.367.
- Сидоренко Л.В. Отдаленные последствия противоопухолевого лечения злокачественных новообразований у детей, индивидуальный подход в разработке персонализированных программ медико-психологической и социальной реабилитации пациентов, излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте. *Методические рекомендации по диспансерному наблюдению*. Оренбург, 2020. [Sidorenko L.V. Long-term effects of pediatric cancer therapy, an individual approach in the development of personalized programs for medical, psychological and social rehabilitation of patients cured of cancer in childhood. *Methodical recommendations for dispensary observation*. Orenburg, 2020. (In Russ.)].
- Артемова Н.С., Цвиренко С.Н., Похилько В.И. и др. Клинический случай неонатального острого лимфобластного лейкоза. *Здоровье ребенка* 2019;14(5):317–22. [Artemova N.S., Cvirenko S.N., Pokhilko V.I. et al. A clinical case of neonatal acute lymphoblastic leukemia. *Zdorov'e rebenka = Child Health* 2019;14(5):317–22. (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177408.
- Gale K.B., Ford A.M., Repp R. et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(25):13950–4. DOI: 10.1073/pnas.94.25.13950.
- Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood* 2019;133(3):205–14. DOI: 10.1182/blood-2018-04-785980.
- Schäfer D., Olsen M., Lähmann D. et al. Five percent of healthy newborns have an *ETV6-RUNX1* fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening. *Blood* 2018;131(7):821–6. DOI: 10.1182/blood-2017-09-808402.
- Zuna J., Madzo J., Krejci O. et al. *ETV6/RUNX1* (TEL/AML1) is a frequent prenatal first hit in childhood leukemia. *Blood* 2011;117(1):368–71. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309070.
- Hein D., Borkhardt A., Fischer U. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(1):161–71. DOI: 10.1007/s10555-019-09841-1.
- Tomizawa D., Miyamura T., Imamura T. et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG *MLL*-10 trial. *Blood* 2020;136(16):1813–23. DOI: 10.1182/blood.2019004741.
- Михеева Н.Г., Григорьева Н.Н., Клещкий С.К. и др. Случай острого мегакариобластного миелоидного лейкоза у плода. *Пренатальная диагностика* 2013;12(4):335–9. [Mikheeva N.G., Grigoryeva N.N., Kletskiy S.K. et al. A case of acute megakaryoblastic myeloid leukemia in the fetus. *Prenatal'naya diagnostika = Prenatal Diagnostics* 2013;12(4):335–9. (In Russ.)].
- Zhang H., Cheng J., Li Z., Xi Y. Identification of hub genes and molecular mechanisms in infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangement. *Peer J* 2019;7:e7628. DOI: 10.7717/peerj.7628.
- Bahous G., Vafapour M., Kariminejad R. Detection of new translocation in infant twins with concordant ALL and discordant outcome. *Pediatr Rep* 2020;13(1):9–14. DOI: 10.3390/pediatric13010002.
- Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C. et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/*MLL*-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(25):2676–85. DOI: 10.1182/blood-2015-09-667378.
- Feng Z., Yao Y., Zhou C. et al. Pharmacological inhibition of LSD1 for the treatment of *MLL*-rearranged leukemia. *J Hematol Oncol* 2016;9:24. DOI: 10.1186/s13045-016-0252-7.
- Цаур Г.А. Структура химерных генов с участием гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Онкопедиатрия* 2014;3:81. [Tsaur G.A. The structure of chimeric genes with the participation of the *MLL* gene in acute leukemia in children of the first year of life. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2014;3:81. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Мeye С.Р., Попов А.М. и др. Изучение структуры химерных генов с участием гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Вестник гематологии* 2014;10(2):96–7. [Tsaur G.A., Meye C.R., Popov A.M. et al. Study of the structure of chimeric genes with the participation of the *MLL* gene in acute leukemia in children of the first year of life. *Vestnik gematologii = Hematology Bulletin* 2014;10(2):96–7. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В. и др. Мониторинг химерных транскриптов с участием гена *MLL* для оценки прогностического значения минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL*-baby. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):27. [Tsaur G.A., Popov A.M., Nasedkina T.V. et al. Monitoring of chimeric transcripts with the participation of the *MLL* gene to assess the prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in infants under the *MLL*-baby protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(3):27. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В. и др. Сравнение костного мозга и периферической крови для мониторинга минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL*-Baby. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(1):70. [Tsaur G.A., Popov A.M., Nasedkina T.V. et al. Comparison of bone marrow and peripheral blood for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in infants under the *MLL*-Baby protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(1):70. (In Russ.)].

25. Kosasih H.J., Davidson N.M., Bjelosevic S. et al. *MLL-TFE3*: a novel and aggressive *KMT2A* fusion identified in infant leukemia. *Blood Adv* 2020;4(19):4918–23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002708.
26. Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В. и др. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(2):11–9. [Paina O.V., Semenova E.V., Markova I.V. et al. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. *Russian Journal of Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):11–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19.
27. Власова А.А., Вахонина Л.В., Вяткин И.Н. и др. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(1):82–3. [Vlasova A.A., Vakhonina L.V., Vyatkin I.N. et al. Experience of hematopoietic stem cell transplantation in high-risk infantile leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(1):82–3. (In Russ.)].
28. De Rooij J.D., Masetti R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood* 2016;127(26):3424–30. DOI: 10.1182/blood-2016-01-695551.
29. Masetti R., Bertuccio S.N., Pession A. et al. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity. *Br J Haematol* 2019;184(3):337–47. DOI: 10.1111/bjh.15725.
30. Dreyer Z.E., Hilden J.M., Jones T.L. et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):419–26. DOI: 10.1002/pbc.25322.
31. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkopediatriya = Onkopediatrias* 2016;3(4):302–8. (In Russ.)].
32. Woods W.G., Neudorf S., Gold S. et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97(1):56–62. DOI: 10.1182/blood.v97.1.56.

Вклад авторов

Ю.С. Коркина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи и научной концепции, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

Yu.S. Korkina: study design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing, final article approval;

T.T. Valiev: study design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing, scientific article editing, final article approval;

S.R. Varfolomeeva: article design and scientific concept development, scientific article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Коркина / Yu.S. Korkina: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-30-35



Случай выявления мутации в гене *CALR* у пациента с диагнозом истинной полицитемии и *JAK2*-негативным статусом

Т.Н. Субботина^{1,2}, И.Е. Маслокова¹, Д.В. Курочкин¹, М.А. Михалёв³, М.Г. Осадчая⁴, В.А. Хоржевский⁵, Т.А. Гаркуша⁵, Е.А. Дунаева⁶, К.О. Миронов⁶

¹ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041 Красноярск, проспект Свободный, 79;

²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А;

⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 1»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4, стр. 7;

⁵КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Д;

⁶ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиревская, 3А

Контакты: Татьяна Николаевна Субботина stn.25@mail.ru

Мутации *JAK2* могут быть связаны с любой фенотипической формой хронических миелопролиферативных неоплазий, тогда как мутации *MPL* и *CALR* возникают, как правило, в случаях эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза и не наблюдаются при истинной полицитемии. Представлен клинический случай наличия соматической мутации *CALR* (с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46) у пациента в возрасте 36 лет с *JAK2*-отрицательным статусом с диагнозом истинной полицитемии. В январе 2018 г. впервые зафиксированы изменения в гемограмме пациента, в июне 2018 г. на основании диагностического исследования трепанобиоптата костного мозга был поставлен диагноз истинной полицитемии. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК пациента не выявлено мутаций в экзонах 12 и 14 гена *JAK2* и в гене *MPL*. Мутация в гене *CALR* обнаружена при скрининге методом гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле, затем подтверждена и идентифицирована методом Сэнгера как с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46. Уровень аллельной нагрузки, определенный методом пиросеквенирования, в образце от июня 2018 г. составил 20 %. Можно предположить, что выявленная мутация *CALR* с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46 имеет значение в развитии фенотипа полицитемии у данного пациента.

Ключевые слова: миелопролиферативная неоплазия, истинная полицитемия, соматическая мутация, *JAK2*-отрицательный статус, *CALR*

Для цитирования: Субботина Т.Н., Маслокова И.Е., Курочкин Д.В. и др. Случай выявления мутации в гене *CALR* у пациента с диагнозом истинной полицитемии и *JAK2*-негативным статусом. Онкогематология 2022;17(2):30–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-30-35.

A case of *CALR* mutation in *JAK2*-negative patient with polycythemia

T.N. Subbotina^{1,2}, I.E. Maslyukova¹, D.V. Kurochkin¹, M.A. Mikhalev³, M.G. Osadchaya⁴, V.A. Khorzhevskiy⁵, T.A. Garkusha⁵, E.A. Dunaeva⁶, K.O. Mironov⁶

¹Siberian Federal University; 79 Svobodnyy Prospekt, Krasnoyarsk 660041, Russia;

²Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

³Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁴Krasnoyarsk Interdistrict Polyclinic No. 1; Build. 7, 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia;

⁵Krasnoyarsk State Regional Bureau of Pathology; 3D Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁶Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3A Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Tatiana Nikolaevna Subbotina stn.25@mail.ru

JAK2 mutations can be associated with any phenotypic form of chronic myeloproliferative neoplasia, while *MPL* and *CALR* mutations occur, as a rule, in cases of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis and they are not observed in polycythemia vera. In this article we describe a clinical case of *CALR* mutation (с.1154_1155insGTGTC;

p.E386fs*46) presence in a *JAK2*-negative polycythemia vera patient at age 36. In January 2018 changes in his hemogram were recorded for the first time. In June 2018, based on a diagnostic study of bone marrow trepanobiopsy, a diagnosis of polycythemia vera was made. Molecular genetic study of the patient's DNA didn't reveal mutations in the *JAK2* (12 and 14 exons) and the *MPL* genes. *CALR* mutation was revealed during the screening by heteroduplex analysis with the electrophoresis in polyacrylamide gel. Then the mutation was identified by Sanger's DNA sequencing as c.1154_1155insGTGTC; p.E386fs*46. The allelic burden level as determined by pyrosequencing was 20 % (June 2018). In conclusion we can suppose that the revealed *CALR* mutation c.1154_1155insGTGTC; p.E386fs*46 plays its role in our patient's polycythemia phenotype.

Key words: myeloproliferative neoplasm, polycythemia vera, somatic mutations, *JAK2*-negative status, *CALR*

For citation: Subbotina T.N., Maslyukova I.E., Kurochkin D.V. et al. A case of *CALR* mutation in *JAK2*-negative patient with polycythemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):30–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-30-35.

Введение

В основе патогенеза большинства случаев Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) лежат соматические мутации в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*, которые наблюдаются приблизительно у 90 % больных [1, 2]. При этом мутации в гене *JAK2* могут быть ассоциированы с любой из фенотипических форм Ph-негативных МПН, тогда как мутации в генах *MPL* и *CALR* обнаруживают, как правило, при эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе и не выявляют при истинной полицитемии (ИП) [3, 4]. Однако в литературе встречаются единичные сообщения о случаях выявления мутаций в гене *CALR* при отсутствии мутаций в гене *JAK2* на момент постановки диагноза у пациентов с ИП, а также с идиопатическим эритроцитозом [5, 6]. Вследствие этого обсуждается вопрос о проведении анализа мутаций *CALR* таким пациентам.

Ген *CALR* кодирует кальцийсвязывающий белок, который локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и выполняет различные функции, связанные с шаперонной активностью и гомеостазом кальция. Мутации в гене *CALR* сосредоточены в экзоне 9 и представляют собой разнообразные делеции и вставки, а также их комбинации, которые приводят к сдвигу рамки считывания. Сдвиг рамки считывания изменяет С-конец белка, который становится основным, в то время как в «диком» типе он кислый. На сегодняшний день идентифицировано и классифицировано более 50 различных мутаций в гене *CALR*, ассоциированных с Ph-негативными МПН [7]. Все мутации делят на 2 типа: к 1-му относятся делеции, ко 2-му — вставки. Мутации 1-го типа чаще встречаются при миелофиброзе, тогда как при эссенциальной тромбоцитемии мутации 1-го и 2-го типов встречаются с одинаковой частотой [8]. Как было отмечено ранее, случаи наличия мутаций *CALR* при ИП в литературе имеются, но остаются неясными клиническое значение таких мутаций и их вклад в развитие патогенеза ИП.

Представляем клинический случай из собственной практики. У пациента с диагнозом ИП при *JAK2*-отрицательном мутационном статусе была выявлена мутация в гене *CALR*, в частности c.1154_1155insGTGTC; p.E386fs*46.

Клинический случай

У больного, 36 лет, впервые были зафиксированы изменения в гемограмме в январе 2018 г.: уровень гемоглобина 146 г/л, умеренный тромбоцитоз до $673 \times 10^9/л$, количество эритроцитов $5,18 \times 10^{12}/л$; количество лейкоцитов в норме ($5,3 \times 10^9/л$). Спленомегалия не выявлялась. В июне 2018 г. у пациента наблюдались умеренный плеторический синдром (головная боль, периодический кожный зуд), гематологический синдром (уровень гемоглобина до 171 г/л, количество эритроцитов до $5,75 \times 10^{12}/л$, уровень гематокрита до 49 %, количество лейкоцитов до $8,06 \times 10^9/л$), а также выявлен значительный тромбоцитоз ($1722 \times 10^9/л$). Селезенка не пальпировалась. Уровень сывороточного эритропоэтина не определялся.

Больному была выполнена диагностическая трепанобиопсия костного мозга подвздошной кости с гистохимическими окрасками образца гематоксилином и эозином, по А.А. Максимуму в модификации Ю.А. Криволапова, импрегнацией солями серебра по Гордону—Свитсу (рис. 1). При микроскопическом исследовании клеточность костного мозга составила 80 %, что несколько выше возрастной нормы (60–70 %). Определялись все ростки кроветворения. Эритроидный росток расширен, умеренно гиперплазирован за счет промежуточных форм, нормобластического типа с формированием островков и тенденцией к диссоциации, распространению к костным балкам. Гранулоцитарный росток определялся на всех стадиях созревания, преобладали зрелые формы. Количество мегакариоцитов увеличено; наблюдались атипичные формы с широким спектром размеров — от крупных мегакариоцитов с гиперсегментированным ядром до средних и мелких с гипосегментированным ядром. Встречались единичные «безъядерные» формы, а также паратрабекулярно расположенные мегакариоциты. Формирования рыхлых и плотных кластеров не прослеживалось. При импрегнации солями серебра определялись единичные аргирофильные волокна: MF-0. По результату патоморфологического исследования было высказано мнение, что с учетом клинико-лабораторных данных наблюдаемая картина соответствует миелопролиферативной неоплазии — ИП, MF-0.

Таким образом, с учетом плеторического синдрома, трехросткового панцитоза и заключения патолога

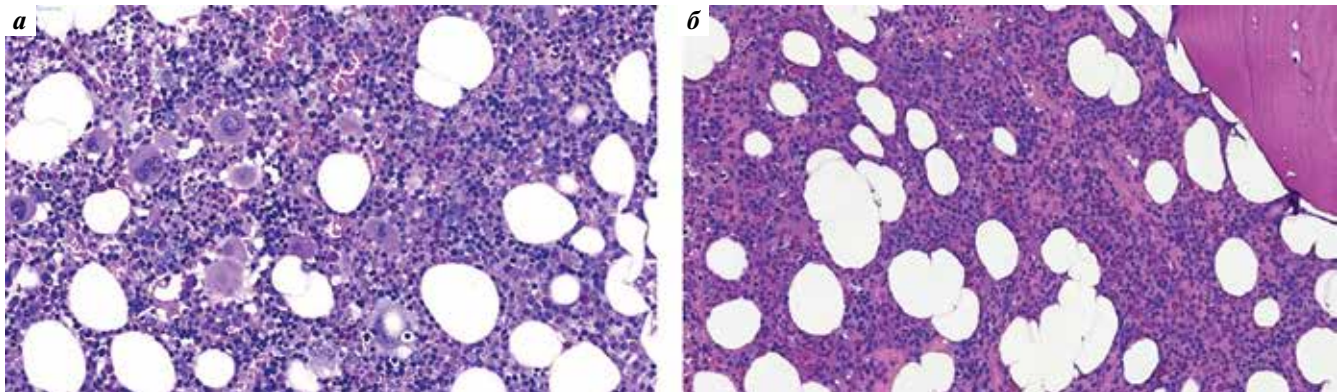


Рис. 1. Микроскопическая картина костного мозга подвздошной кости пациента: а – гиперплазия мегакариоцитарного ростка, широкий спектр атипичных мегакариоцитов (окраска азуром 2 и эозином по А.А. Максимова в модификации Ю.А. Криволапова, шкала 50 мкм); б – гиперплазия и расширение эритроидного ростка (окраска гематоксилином и эозином, шкала 50 мкм)

Fig. 1. Microscopic image of the patient's bone marrow: а – megakaryocyte lineage hyperplasia, a wide range of abnormal megakaryocytes (A.A. Maksimov's azur-2 and eosin staining in Yu.A. Krivolapov modification, 50 micrometers scale); б – erythroid lineage hyperplasia and extension (hematoxylin and eosin staining, 50 micrometers scale)

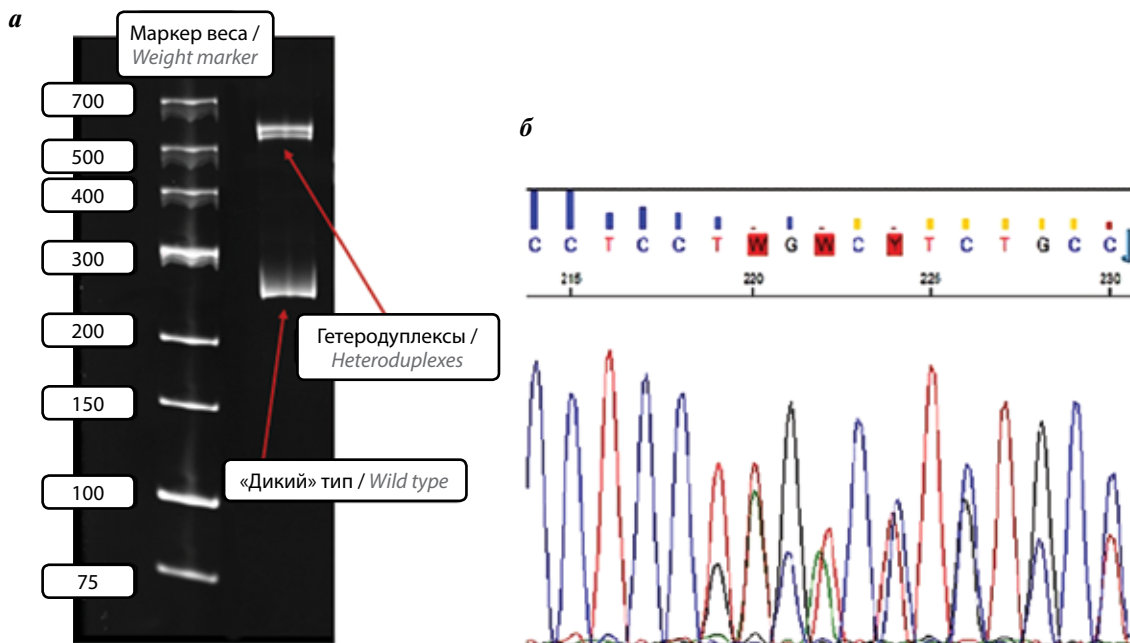


Рис. 2. Результаты анализа соматической мутации с.1154_1155insGTGTC в гене CALR: а – гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле; б – секвенирование по Сэнгеру

Fig. 2. Results of somatic CALR mutation c.1154_1155insGTGTC analysis: а – heteroduplex analysis with the following electrophoresis in polyacrylamide gel; б – Sanger's DNA sequencing

согласно клиническим рекомендациям 2016 г. установлен окончательный клинический диагноз – миелопролиферативная неоплазия: ИП, MF-0.

По результатам обследования пациенту с июня 2018 г. была назначена цитостатическая и дезагрегантная терапия (гидроксикарбамид и ацетилсалициловая кислота соответственно).

На момент последнего осмотра (сентябрь 2021 г.) пациент чувствовал себя удовлетворительно, вел привычный образ жизни, получал ранее назначенное лечение. В гемограмме уровень гемоглобина 158 г/л, тромбоцитоз до 670×10^9 /л, количество эритроцитов $4,7 \times 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов $6,4 \times 10^9$ /л. Спленомегалия не выявлена (размер селезенки $11,7 \times 5,4$ см).

Молекулярно-генетическое исследование ДНК пациента включало анализ всех драйверных мутаций, ассоциированных с Rh-негативными МПН согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Анализ мутаций в экзоне 14 гена JAK2 и в гене MPL проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (SNP-скрин, Синтол, Россия). Поиск мутаций в экзоне 12 гена JAK2 выполняли методом гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле [9]. Искомых мутаций не выявлено. Мутация в гене CALR у обследуемого пациента изначально была обнаружена также при скрининговом исследовании методом гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле (рис. 2). Несмотря

на то что на электрофореграмме отсутствовала четкая полоса, соответствующая мутантному аллелю, все же наличие гетеродуплексов дало основание предполагать присутствие мутации в исследуемой области. Далее мутация была подтверждена и идентифицирована методом Сэнгера как инсерция с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46 (см. рис. 2).

Для определения уровня аллельной нагрузки выявленной мутации с.1154_1155insGTGTC использовали метод пиросеквенирования. Результаты количественного анализа 2 образцов ДНК пациента по сравнению с образцом ДНК «дикого» типа приведены на рис. 3. Уровень аллельной нагрузки в образце от июня 2018 г. составил 20 %, в образце от ноября 2018 г. — 28 %.

Обсуждение

Информация о выявленной нами мутации присутствует в базе COSMIC [10], она встречалась у пациентов как с эссенциальной тромбоцитемией, так и с миелофиброзом [11, 12], но в целом описаны лишь несколько Ph-негативных МПН у пациентов с такой мутацией. Важно отметить, что обнаруженная мутация с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46 очень схожа с наи-

более часто встречающейся мутацией CALR 2-го типа с.1154_1155insTTGTC; р.К385fs*47 с той лишь разницей, что вместо первого нуклеотида Т находится нуклеотид G. В целом это также приводит к синтезу более длинного белка CALR с измененным С-концевым участком, который становится основным. В отличие от белковой последовательности CALR при мутации с.1154_1155insTTGTC у нашего и других пациентов с мутацией с.1154_1155insGTGTC изменение аминокислотной последовательности белка начинается не с лизина 385, а с аспарагина 386.

Интересно отметить, что описанные в работе J. Vroeseus и соавт. оба пациента с JAK2-негативным статусом с диагнозом ИП имели наиболее распространенную в гене CALR мутацию 1-го типа (делецию 52 нуклеотидов) [5].

В литературе неоднократно сообщалось о случаях сочетания мутации JAK2V617F и какой-либо мутации в гене CALR у пациентов с Ph-негативными МПН [13, 14], в частности с ИП [15]. Таким образом, в представленном случае мы не можем исключить возможность развития у пациента биклонального заболевания, обусловленного дополнительной неизвестной мутацией,

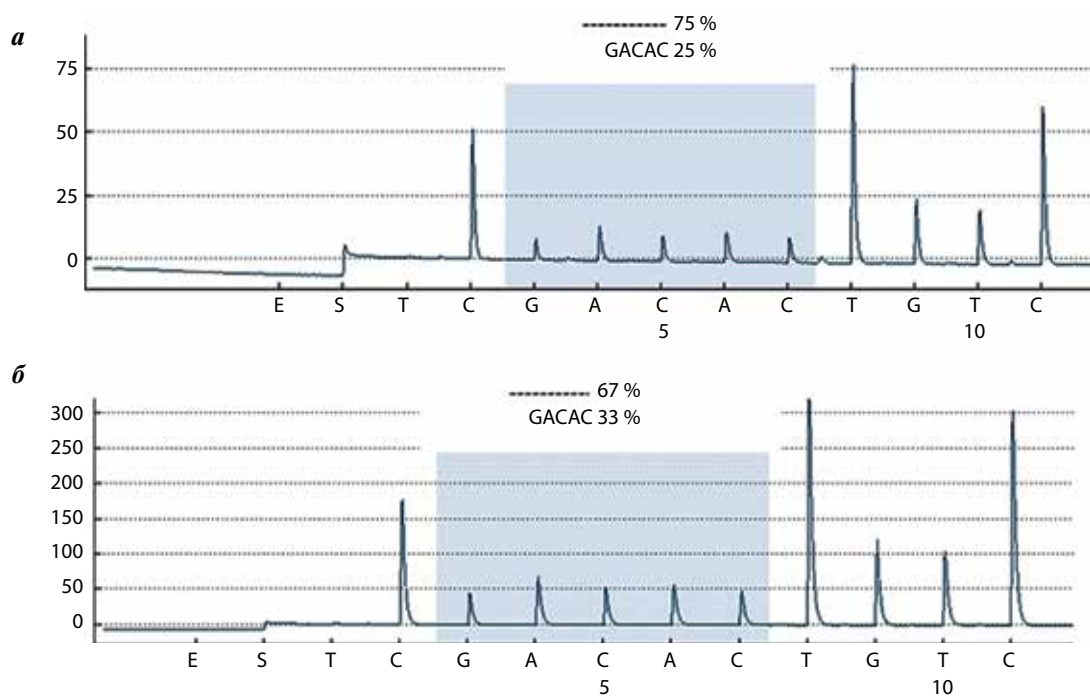


Рис. 3. Результаты анализа соматической мутации с.1154_1155insGTGTC в гене CALR методом пиросеквенирования на приборе PyroMark Q24 с использованием software version 2.0.6: а — результат от июня 2018 г.; б — результат от ноября 2018 г. Каждый раз в постановке параллельно с исследуемым образцом проводилось секвенирование образца без мутации для определения фоновых значений, которые составили 5 %, что совпадает с данными литературы о чувствительности методики пиросеквенирования. Количественный расчет соотношения интактных и мутантных молекул ДНК в образце из венозной крови (аллельная нагрузка) выполняли с помощью программного обеспечения прибора. Для определения истинного уровня аллельной нагрузки из полученного значения значения уровня аллельной нагрузки в исследуемом образце вычитали соответствующее значение, полученное при анализе образца без мутации (5 %)

Fig. 3. Results of CALR somatic mutation c.1154_1155insGTGTC analysis by pyrosequencing method at PyroMark Q24 using software version 2.0.6: a — result of the DNA sample analysis as of June 2018; б — result of the DNA sample analysis as of November 2018. Each time when the patient's sample was sequenced, a blank sample with no mutation was sequenced to determine the PSQ methodology baseline values. The baseline values were 5 %, which is consistent with the literature data about the pyrosequencing method sensitivity. The quantitative ratio between intact and mutant DNA molecules (allele burden) was calculated by the device software. To identify the true mutant allele burden the following formula was used: the allele burden level = % of sample containing mutant burden measured — % of blank sample (5 %)

произшедшей до или параллельно с мутацией *CALR*. Однако мы можем предполагать, что при отсутствии мутаций в гене *JAK2* мутации в гене *CALR* могут быть связаны с фенотипом ИП.

Заключение

Представлен клинический случай наличия соматической мутации *CALR* (с.1154_1155insGTGTC; р.Е386fs*46)

у пациента с *JAK2*-отрицательным статусом с диагнозом ИП. Мутация очень схожа с наиболее часто встречающейся мутацией *CALR* 2-го типа с.1154_1155insTTGTC; р.К385fs*47 и также приводит к изменению С-концевого участка белка, который становится основным. Нельзя исключать биклональное заболевание у пациента, но также можно предполагать связь мутации в гене *CALR* с фенотипом ИП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on *CALR* and *CSF3R* mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014;28(7):1407–13. DOI: 10.1038/leu.2014.35.
- Luo W., Yu Z. Calreticulin (*CALR*) mutation in myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Stem Cell Invest* 2015;2:16. DOI: 10.3978/j.issn.2306-9759.2015.08.01.
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
- Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
- Broseus J., Park J.H., Carillo S. et al. Presence of calreticulin mutations in *JAK2*-negative polycythemia vera. *Blood* 2014;124(26):3964–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583161.
- Chauveau A., Nibourel O., Tondeur S. et al. Absence of *CALR* mutations in *JAK2*-negative polycythemia. *Haematologica* 2017;102(1):e15–6. DOI: 10.3324/haematol.2016.154799.
- Spivak J.L. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017;376(22):2168–81. DOI: 10.1056/NEJMra1406186.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Субботина Т.Н., Харсекина А.Е., Дунаева Е.А. и др. Использование гетеродуплексного анализа и пиросеквенирования в алгоритме диагностики истинной полицитемии, ассоциированной с соматическими мутациями в 12 экзоне гена *JAK2*. *Лабораторная служба* 2017;6(1):29–33. [Subbotina T.N., Kharsekina A.E., Dunaeva E.A. et al. Heteroduplex analysis and pyrosequencing in the diagnostic algorithm of polycythemia vera associated with *JAK2* exon 12 mutations. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2017;6(1):29–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/labs20176129-33.
- Catalog of somatic mutations in cancer. Available at: <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/>.
- Li N., Yao Q.M., Gale R.P. et al. Frequency and allele burden of *CALR* mutations in Chinese with essential thrombocythemia and primary myelofibrosis without *JAK2*(V617F) or *MPL* mutations. *Leuk Res* 2015;39(5):510–4. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.02.006.
- Panovska-Stavridis I., Eftimov A., Ivanovski M. et al. Diversities of calreticulin gene mutations in macedonian patients with essential thrombocythemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(8):477–81. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.019.
- Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. *CALR* vs *JAK2* vs *MPL*-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472–7. DOI: 10.1038/leu.2014.3.
- Xu N., Ding L., Yin C. et al. A report on the co-occurrence of *JAK2V617F* and *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasm patients. *Ann Hematol* 2015;94(5):865–7. DOI: 10.1007/s00277-014-2248-0.
- Thompson E.R., Nguyen T., Kankanige Y. et al. Clonal independence of *JAK2* and *CALR* or *MPL* mutations in comutated myeloproliferative neoplasms demonstrated by single cell DNA sequencing. *Haematologica* 2021;106(1):313–5. DOI: 10.3324/haematol.2020.260448.

Вклад авторов

Т.Н. Субботина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение статьи; И.Е. Маслокова, Д.В. Курочкин, М.А. Михалёв, М.Г. Осадчая, Т.А. Гаркуша, Е.А. Дунаева: получение данных, анализ полученных данных; В.А. Хоржевский, К.О. Миронов: научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

T.N. Subbotina: research design development, article editing, article approval; I.E. Maslyukova, D.V. Kurochkin, M.A. Mikhalev, M.G. Osadchaya, T.A. Garkusha, E.A. Dunaeva: obtaining data, analysis of the obtained data; V.A. Khorzhevskiy, K.O. Mironov: article editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>
 И.Е. Маслокова / I.E. Maslyukova: <https://orcid.org/0000-0003-1323-2612>
 Д.В. Курочкин / D.V. Kurochkin: <https://orcid.org/0000-0003-1063-7702>
 М.А. Михалёв / M.A. Mikhalev: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>
 М.Г. Осадчая / M.G. Osadchaya: <https://orcid.org/0000-0002-4942-4299>
 В.А. Хоржевский / V.A. Khorzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>
 Т.А. Гаркуша / T.A. Garkusha: <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>
 Е.А. Дунаева / E.A. Dunaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
 К.О. Миронов / K.O. Mironov: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42



Редкий случай анафилактической реакции на введение плазменного и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у ребенка с тяжелой формой гемофилии А

В.В. Дмитриев, М.Г. Наумович, Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053 Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Представлен редкий случай анафилактического шока на введение лекарственного средства, содержащего рекомбинантный фактор свертывания крови VIII 4-го поколения. Анафилактический шок представляет серьезную опасность для жизни пациента с гемофилией А. Временное воздержание от повторного введения фактора свертывания VIII, кожная проба, подтверждающая возможность выбора лекарственного средства, и процедура десенсибилизации пациента предоставляют врачу шанс продолжения заместительной гемостатической терапии у пациента с гемофилией А.

Основная цель наблюдения заключается в определении порядка действий по преодолению последствий анафилактического шока и продолжения профилактического введения концентрата фактора свертывания крови VIII для предупреждения кровотечений у ребенка с редким случайным сочетанием анафилактической реакции и врожденных нарушений свертывания крови.

Ключевые слова: дети, тяжелая форма гемофилии А, заместительная гемостатическая терапия, анафилактическая реакция, патологический ингибитор свертывания

Для цитирования: Дмитриев В.В., Наумович М.Г., Дмитриев Е.В. Редкий случай анафилактической реакции на введение плазменного и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у ребенка с тяжелой формой гемофилии А. Онкогематология 2022;17(2):36–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42.

A rare case of an anaphylactic reaction to plasma and recombinant blood coagulation factor VIII in a child with severe hemophilia A

V.V. Dmitriev, M.G. Naumovich, E.V. Dmitriev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Contacts: Vyacheslav Vasil'evich Dmitriev dmitrievhaematol@mail.ru

A rare case of anaphylactic shock after administration of 4th generation recombinant blood coagulation factor VIII is presented. Anaphylactic shock is a life-threatening complication for a patient with hemophilia A. Temporarily refrain from re-administration of factor VIII, a skin test confirming drug choice, and a patient desensitization procedure provide the clinician with a chance to continue hemostatic replacement therapy for a patient with hemophilia A.

The main purpose of this case report is to determine the algorithm of actions to overcome the consequences of anaphylactic shock and continue the prophylactic administration of coagulation factor VIII concentrate to prevent bleeding in a child with a rare random combination of an anaphylactic reaction and congenital coagulation disorders.

Key words: children, severe form of hemophilia A, hemostatic replacement therapy, anaphylactic reaction, pathological clotting inhibitor

For citation: Dmitriev V.V., Naumovich M.G., Dmitriev E.V. A rare case of an anaphylactic reaction to plasma and recombinant blood coagulation factor VIII in a child with severe hemophilia A. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42.

Введение

Гемофилия А — X-сцепленное генетически детерминированное заболевание, регистрируемое примерно у 1 из 5–10 тыс. мальчиков. Самые ранние сообщения об аллергических реакциях у пациентов с гемофилией А посвящены использованию криопреципитата и донорской плазмы в целях восполнения дефицита фактора свертывания крови VIII. М.Е. Eyster и соавт. сообщили о побочных реакциях (гипертермия, отек, крапивница, различные аллергические проявления) у 10 (19 %) из 53 пациентов с гемофилией А, получавших лиофилизированные препараты плазмы, и у 5 (29 %) из 17 пациентов, получавших криопреципитат. Анафилактоидные реакции (бронхоспазм, одышка и боль за грудиной, гипотензия или их сочетание) описаны у 5 из 70 пациентов, получавших с заместительной целью на протяжении 15 мес криопреципитат (1 из 17) или препараты плазмы (4 из 53). Причинами анафилактического шока на повторные трансфузии донорской плазмы, по мнению исследователей, могли быть дефицит иммуноглобулина (Ig) класса А у реципиентов и образование у них анти-IgA-антител после ранее проведенных переливаний или повторных беременностей [1].

По мнению авторов отдельных публикаций, анафилактические реакции на криопреципитат могли быть связаны с появлением у реципиента после многократных трансфузий антител к лейкоцитам или β-липопротеинам [2] либо со скоростью инфузии, превышавшей 10 мл/мин для взрослого пациента [3]. Согласно инструкции по применению донорской крови и ее компонентов (утверждена Минздравом Республики Беларусь 01.12.2003, регистрационный номер 118–1103) особенностью переливания криопреципитата является достаточно быстрый темп введения — в течение 30–40 мин со скоростью 50–60 капель в минуту (без указания на массу тела и возраст). При склонности пациентов к волемическим перегрузкам в трансфузионной практике необходимо использовать медленное введение: скорость переливания 1 мл/кг массы тела реципиента в час (Приказ Минздрава Российской Федерации от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови», отменен с 01.01.2021 на основании постановления Правительства Российской Федерации от 04.07.2020 № 986). Согласно действующим правилам клинического использования донорской крови и ее компонентов (утверждены Приказом Минздрава Российской Федерации от 02.04.2013 № 183н) трансфузия (переливание) свежзамороженной плазмы выполняется струйно или капельно, скорость трансфузии криопреципитата не указана.

V. Eisen представил лабораторное подтверждение ускоренного кининообразования на фоне снижения активности кининазразрушающего фермента в крови реципиента, что, по мнению исследователя, объясняло возникновение бронхоспазма и снижение артери-

ального давления после внутривенного введения криопреципитата с высокой скоростью [4].

Производство и применение очищенных и подвергнутых вирусинактивации лиофилизированных препаратов крови, содержащих наряду с концентратом плазменного фактора свертывания VIII и другие белки в качестве стабилизатора, инициировали сообщения, посвященные анафилактическим реакциям. Клиническая картина реакций включала гипертермию, признаки гиперчувствительности и ангионевротического отека, а также анафилактического шока. Анафилактическая реакция, связанная с применением различных плазменных концентратов фактора свертывания крови VIII, была зарегистрирована группой исследователей на протяжении 15 лет у 3 (0,9 %) из 322 пациентов с гемофилией А [5].

Открытие рекомбинантной технологии получения лекарственных средств, содержащих концентрат рекомбинантного фактора свертывания крови VIII с использованием клеточной линии млекопитающих животных, расширило возможности гемостатической терапии, но не привело к снижению частоты ингибиторной формы гемофилии А и серьезных нежелательных явлений в виде анафилактических реакций. Описаны анафилактические реакции при применении рекомбинантных факторов VIII 1-го поколения (когенэйт (Байер), рекомбинат (Бакстер)) [6, 7], содержащих в своем составе следовые количества белка плазмы человека и/или животных.

Клиническое использование рекомбинантных факторов VIII 3-го поколения (адвейт (Бакстер)) [8, 9], не содержащих в составе конечного продукта следовых количеств белка животного или человеческого происхождения, также было ассоциировано с анафилактическими реакциями.

В настоящей статье описан случай развития анафилактического шока на введение рекомбинантного фактора свертывания крови VIII 4-го поколения, произведенного посредством технологии рекомбинантной ДНК в генетически модифицированных клетках мезонефроса человека, — симоктокога альфа.

Цель исследования — определить порядок действий по десенсибилизации и последующей заместительной терапии препаратами и компонентами крови для предотвращения геморрагических осложнений после возникновения анафилактического шока на введение рекомбинантного фактора VIII человека симоктокога альфа у детей с тяжелой гемофилией А.

Клинический случай

Пациенту X., 4 лет, в возрасте 8 мес был установлен диагноз: тяжелая форма гемофилии А (инверсия интрона 22, тип 1); базовая активность фактора VIII — 0,004 МЕ/мл (0,4 %), титр ингибиторов к фактору VIII — 0 БЕ/мл. Со слов родителей пациента, в семье никто гемофилией не страдал. После установления диагноза было выполнено 1-е введение концентрата фактора свертывания

крови VIII, полученного из плазмы крови человека (pdFVIII).

В возрасте 12 мес в анамнезе пациента было 5 дней введения pdFVIII и после подписания информированного согласия родителей ребенку начато систематическое введение pdFVIII по программе профилактики образования ингибиторов. Программа профилактики образования ингибиторов предусматривала введение лекарственного средства pdFVIII в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение года. За 1-й год профилактического введения концентрата фактора свертывания крови VIII спонтанных кровотечений не зафиксировано, после травмы отмечена 1 межмышечная гематома ягодичной области.

После 50 (5 + 45) дней введения и успешного завершения программы профилактики образования ингибиторов в возрасте 1 год 11 мес родители дали согласие на продолжение вторичной профилактики путем введения pdFVIII 35–40 МЕ/кг 1 раз в неделю. Выполнена проба с регистрацией ответа на введение концентрата фактора свертывания крови VIII. Через 168 ч после последнего введения концентрата фактора свертывания крови VIII остаточная активность фактора VIII составила 0,72 %, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл. На 51-й день через 15 мин после завершения введения дозы 38 МЕ/кг активность в крови фактора VIII составила 74,2 %, через 1 ч – 60,9 %. Восстановление фактора *in vivo* – 1,95 %/МЕ/кг.

За 34 нед имело место 34 дня введения в целях вторичной профилактики и 14 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII по поводу 10 посттравматических геморрагических эпизодов, не представлявших опасности для ребенка. На 61, 71, 81, 91-й дни введения остаточная активность фактора VIII изменялась от 0,6 до 0,75 %, восстановление фактора *in vivo* – 1,8–2,1 %/МЕ/кг, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл.

Через 10–15 мин после 99-го введения концентрата фактора свертывания крови VIII у пациента возникло затрудненное дыхание на 1–2 мин, чему мать не придавала значения. Через 1 нед при очередном введении профилактической дозы приступ стридорозного дыхания повторился. Самостоятельное дыхание восстановилось без медикаментозной терапии через 5–7 мин.

Принято решение о переводе ребенка на профилактическое введение нового лекарственного средства симоктоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человеческий) 4-го поколения в дозе 38 МЕ/кг (500 МЕ) 1 раз в неделю. Первое введение было намечено в условиях стационара с регистрацией ответа через 15 мин и 1 ч, а также с оценкой переносимости лекарственного средства.

После подписания информированного согласия родителей через 1 нед после предыдущего введения pdFVIII пациенту за 3 мин было введено 500 МЕ в объеме 2,5 мл лекарственного средства симоктоког альфа. Менее чем через 1–2 мин после введения препарата у больного зафиксированы нарушение дыхания, цианоз кожи и слизистых оболочек, снижение артериального давления.

Констатирован анафилактический шок. Проведены реанимационные мероприятия (внутривенное введение адреналина 5 мг, гидрокортизона 50 мг, объемная нагрузка изотоничным раствором хлорида натрия 10 мл/кг массы тела реципиента в течение 30 мин, респираторная поддержка). Состояние пациента стабилизировано в течение 30–40 мин, через 1 ч состояние было компенсировано: дыхание спонтанное (20 в минуту), не затруднено, нормовентиляция, артериальное давление 105/58 мм рт. ст., число сердечных сокращений 106 в минуту, диурез до 2 мл/ч/кг; пациент в сознании, на вопросы отвечает, пьет, рвоты нет.

С учетом реакции пациента на введение pdFVIII в виде стридора и анафилактического шока на рекомбинантный фактор VIII человека было решено на 3–4 нед отказаться от профилактического введения препаратов крови. В случае возникновения кровотечения, угрожающего жизни, назначено введение рекомбинантного активированного фактора VII эптактог альфа. Ребенок был выписан из стационара, рекомендован строгий охранительный режим и в случае минимальных геморрагических проявлений – иммобилизация, местно холод. При выписке активность фактора VIII – 0,6 %, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл, содержание IgE – 9,8 МЕ/мл (норма 0–60). Всего за 2 года имело место 100 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII от одного производителя.

Через 3 нед после перенесенного анафилактического шока получено информированное согласие матери и выполнена внутрикожная проба на переносимость pdFVIII другого производителя. При внутрикожном введении предполагаемого к применению нового pdFVIII в дозе 1 МЕ в 0,1 мл растворителя зона покраснения кожи составила 6 мм в диаметре и была сопоставима с таковой при внутрикожном введении 0,1 мл физиологического 0,9 % раствора хлорида натрия в качестве растворителя [10].

При отрицательной кожной пробе начата процедура десенсибилизации пациента к pdFVIII другого производителя путем поэтапного внутривенного введения препарата по прилагаемому протоколу в условиях отделения реанимации. Введение pdFVIII выполняли после премедикации, включающей антигистаминный препарат (клемастин 0,25 мкг/кг) и преднизолон (1 мг/кг). Между этапами (инфузиями) интервал составлял 1 день. Объем инфузии доводили до 20 мл с помощью добавления к рабочему раствору изотонического раствора хлорида натрия.

Протокол десенсибилизации к используемому лекарственному средству (pdFVIII), адаптированный нами для пациента с тяжелой формой гемофилии А на основании материалов, приведенных в публикации В. Векеп и соавт. [11]:

- В оригинальный флакон, содержащий используемый pdFVIII в количестве 500 МЕ, согласно инструкции по медицинскому применению вносили 10 мл растворителя, входящего в комплект поставки. После

полного растворения при комнатной температуре в базовом растворе лекарственного средства pdFVII содержание фактора VIII было 50 МЕ/мл.

- Приготовление рабочих растворов FVIII для выполнения процедуры десенсибилизации осуществляли с соблюдением правил асептики:
 - рабочий раствор № 1: 0,5 мл базового раствора (25 МЕ фактора VIII) развести до 250 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 0,1 МЕ/мл фактора VIII;
 - рабочий раствор № 2: 5 мл базового раствора (250 МЕ фактора VIII) развести до 250 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 1 МЕ/мл;
 - рабочий раствор № 3: 10 мл базового раствора (500 МЕ фактора VIII) развести до 20 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 25 МЕ/мл.
- Растворы для внутривенного введения на каждом этапе готовили путем добавления к соответствующему рабочему раствору с известным содержанием МЕ фактора VIII изотонического натрия хлорида в количестве, необходимом для получения общего вводимого объема, равного 20 мл.

Схема инфузии растворов для внутривенного введения, содержащих pdFVIII в необходимых количествах, представлена в таблице.

На протяжении 3 нед была выполнена процедура десенсибилизации пациента к фактору VIII путем поэтапного внутривенного введения pdFVIII от 0,01 до 400 МЕ в объеме 20 мл за 15 мин с интервалом между введениями 1 день. Процедуру пациент перенес без нежелательных

явлений. Через 1 день после завершения процедуры десенсибилизации за 30 мин было введено 500 МЕ pdFVIII, после чего у больного возникло затрудненное носовое дыхание, которое было восстановлено самостоятельно через 15–20 мин. После завершения десенсибилизации базовая активность фактора VIII – 0,6 %, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл.

Ребенку была продолжена вторичная профилактика кровотечений путем введения 1 раз в неделю 38 МЕ/кг (500 МЕ) pdFVIII, прошедшего процедуру десенсибилизации. Введение pdFVIII осуществляли за 30 мин в условиях стационара после премедикации (клемастин 0,1 % 0,35 мл внутривенно за 3–5 мин) за 15–20 мин до инфузии. Впоследствии режим введения изменен на 500 МЕ через 120 ч, 500 МЕ через 72 ч. На 20-й день введения (через 18 нед) при исходной активности фактора VIII 0,6 %, титре ингибиторов к фактору VIII 0 БЕ/мл было выполнено фармакокинетическое исследование с регистрацией ответа на введение 31 МЕ/кг: $T_{1/2} = 11,1$ ч; $K_{el} = 0,0622$; восстановление 2,35 %/МЕ/кг. За период 26 нед имело место 54 дня введения (48 дней введения в режиме профилактики, 6 дней введения в связи с образованием межмышечных гематом после травм). Гематомы образовывались преимущественно через 72 ч после предшествовавшего введения.

Увеличение массы тела ребенка с 13 до 19 кг стало поводом для увеличения количества вводимого фактора с 500 до 1000 МЕ pdFVIII и величины профилактической дозы с 31 МЕ/кг (500 МЕ/16 кг) до 52 МЕ/кг в режиме вторичной профилактики 1000 МЕ pdFVIII через 72 ч начиная с 55-го дня введения после десенсибилизации. На 75-й и 100-й дни введения после десенсибилизации

Схема инфузии растворов плазменного фактора свертывания крови VIII (pdFVIII) для внутривенного введения

Infusion scheme of plasma coagulation factor VIII solutions (pdFVIII) for intravenous administration

Этап Step	№ раствора Solution No.	Время инфузии, мин Infusion time, min	Объем рабочего раствора за этап, мл Working solution volume infused per step, ml	Доза за этап, МЕ Dose infused per step, IU	Кумулятивная доза, МЕ Cumulative dose, IU
1	1	15	0,1	0,01	0,01
2	1	15	0,3	0,03	0,04
3	1	15	0,5	0,05	0,09
4	1	15	1,0	0,1	0,19
5	2	15	0,25	0,25	0,44
6	2	15	0,5	0,5	0,94
7	2	15	1,0	1,0	1,94
8	2	15	2,0	2,0	3,94
9	3	15	0,2	5,0	8,94
10	3	15	0,4	10	18,94
11	3	15	0,8	20	38,94
12	3	15	16,4	411	450,0

остаточная активность фактора VIII изменилась с 1,65 до 1,23 %, восстановление фактора *in vivo* – 1,9–2,1 %/МЕ/кг, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл.

Через 50 нед (114-й день введения) вторичной профилактики рdFVIII, прошедшим процедуру десенсибилизации, на 15-й минуте после введения 1000 МЕ рdFVIII возникла разлитая гиперемия кожи лица, груди, рук. Гиперемия кожи сопровождалась сухим кашлем, затрудненным дыханием, реакция купирована введением 15 мг преднизолона. На консилиуме было принято решение о прекращении введения концентрата фактора свертывания крови VIII; для остановки кровотечений рекомендовано использовать препарат рекомбинантного активированного фактора VII в дозе 90 мкг/кг каждые 3 ч до остановки кровотечения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. На протяжении последующих 29 нед имело место 25 случаев спонтанных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани в области локтевых, коленных и голеностопных суставов. При массе пациента 19 кг для купирования геморрагического синдрома за 29 нед использовано 115 мг рекомбинантного активированного фактора VII.

После закупки лекарственного средства эмицизумаб ребенок был переведен на вторичную профилактику кровотечений в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Временно запрещены профилактические прививки. В настоящее время после 26 нед введения эмицизумаба нежелательных явлений не зарегистрировано, геморрагических эпизодов не отмечено.

Результаты и обсуждение

Анафилактическая реакция в виде стридора после 98 дней введения фактора свертывания крови VIII, полученного из донорской плазмы (двойная вирусинактивация: тепловая и сольвент-детергентная обработка) и анафилактический шок на 1-е введение рекомбинантного фактора VIII человека 4-го поколения у пациента с тяжелой формой гемофилии А, не имевшего ингибиторов к фактору VIII и аллергического анамнеза, стали поводом для выбора гемостатического средства для остановки и профилактики кровотечений.

Анализ публикаций показал, что анафилактические реакции на введение фактора свертывания крови VIII являются редким (частота от 0,3 % [12] до 0,9 % [5]), но достаточно хорошо представленным в научных статьях осложнением заместительной гемостатической терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Приведены сообщения об анафилактических реакциях и аллергии у пациентов с гемофилией А на производные плазмы [5] и рекомбинантные концентраты фактора VIII [6, 8]. Патофизиология этих редких аллергических и анафилактических реакций, связанных с фактором VIII, до конца не изучена. В целом, по мнению большинства исследователей, наиболее распространенными реакциями на лекарственные средства

и препараты крови являются признаки гиперчувствительности 1-го типа, опосредованные появлением специфических IgE к фактору VIII [13].

Пусковым механизмом для выработки специфических IgE к фактору VIII могут быть следовые количества белков человеческой крови или присутствие альбумина животного происхождения в качестве стабилизатора в готовой лекарственной форме рdFVIII. Наличие альбумина в качестве стабилизатора или присутствие белков клеток яичника китайского хомячка (Chinese hamster ovary) в культуральной среде или готовом продукте после выделения и очистки рекомбинантных препаратов фактора VIII 1-го и 2-го поколения также может инициировать анафилактическую реакцию. Исследователи вестерн-блоттингом показали рост титра антител IgE и IgG на рекомбинантную форму фактора VIII 3-го поколения (адвейт (Бакстер)) у пациента с тяжелой формой гемофилии А [8].

В качестве одного из вариантов альтернативной терапии при анафилактических реакциях пациентов с гемофилией А исследователи рассматривали лекарственные средства, содержащие рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человека 4-го поколения (например, симоктоког альфа) [9], так как они продуцируются клеточными линиями эмбриональных клеток почки человека и не содержат добавленного белка человека или животного происхождения [14]. Исследователи предположили, что технология получения рекомбинантного фактора свертывания крови VIII с использованием культуры клеток человека должна минимизировать риск аллергических и анафилактических реакций из-за отсутствия белков нечеловеческого происхождения и структуры белка, похожего на эндогенный человеческий фактор VIII. Было высказано мнение о том, что отсутствие фактора Виллебранда в комплексе с вводимым реципиенту фактором VIII потенциально способно повысить иммуногенность продуктов рекомбинантного фактора VIII, поскольку это может помешать распознаванию антигенных эпитопов в очищенных продуктах фактора VIII [15, 16].

На протяжении 20 лет нами в лечебном учреждении у 1 (0,9 %) из 114 пациентов, получавших заместительную гемостатическую терапию, была зарегистрирована анафилактическая реакция в виде стридора на введение рdFVIII по поводу гемофилии А. Анафилактический шок на введение рекомбинантного фактора свертывания крови VIII человека 4-го поколения возник у 1 из 4 пациентов, получавших препарат в течение 5 лет. Следует отметить, что в настоящее время за весь период использования рекомбинантного фактора свертывания крови VIII человека 4-го поколения в различных странах мира нет ни одного сообщения о возникновении анафилактического шока.

Из-за отсутствия технической возможности мы не смогли определить специфические антитела в виде

IgE и IgG4 к рекомбинантному фактору свертывания крови VIII человека. Титр ингибиторов к фактору VIII, определенный методом Bethesda (в модификации Nijmegen) [17], в динамике наблюдения не превышал 0 БЕ/мл. Было принято решение через 3–4 нед после развития анафилактического шока на рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человека 4-го поколения при отрицательной внутрикожной пробе на pdFVIII другого производителя провести процедуру десенсибилизации к pdFVIII, не содержащему следовых количеств белка в качестве стабилизатора и подвергнутого технологии вирусинактиации, не нарушающей структуру фактора VIII и его способность связываться с фактором Виллебранда.

После проведенной процедуры десенсибилизации была возобновлена вторичная профилактика кровотечения с использованием pdFVIII, всего после десенсибилизации имело место 113 дней введения. Через 50 нед на 114-й день введения pdFVIII у нашего пациента вновь возникла анафилактическая реакция. Данное обстоятельство определило показания для перевода на вторичную профилактику кровотечений

лекарственным средством эмицизумаб, замещающим функцию отсутствующего фактора свертывания крови VIII.

Заключение

Анафилактический шок на введение лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII, представляет серьезную опасность для жизни пациента с гемофилией А и определяет показания для его отмены. Кожная проба, подтверждающая возможность выбора лекарственного средства, и процедура десенсибилизации пациента предоставляют врачу шанс временного продолжения заместительной гемостатической терапии другим концентратом фактора свертывания крови VIII. Введение препаратов, содержащих рекомбинантный активированный фактор VII, для остановки или профилактики кровотечения представляет краткосрочный вариант оказания медицинской помощи. Профилактика геморрагических осложнений при гемофилии на долговременной основе может быть достигнута путем назначения лекарственных средств, замещающих функцию отсутствующего фактора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eyster M.E., Bowman H.S., Haverstick J.N. Adverse reactions to factor VIII infusions. *Ann Intern Med* 1977;87(2):248. DOI: 10.7326/0003-4819-87-2-248_1.
2. Ahrons S., Glavind-Kristensen S., Drachmann O., Kissmeyer-Nielsen F. Severe reactions after cryoprecipitated human factor VIII. *Vox Sang* 1970;18(2):182–4. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1970.tb01445.x.
3. Clapp R., Green D. Reaction to rapidly infused AHF cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1969;281(6):329. DOI: 10.1056/NEJM196908072810617.
4. Eisen V. Studies of fibrinogen fractions isolated from human plasma by precipitation with cold ether. II. Enzymic activities resembling plasma kallikrein and C¹-esterase. *Br J Haematol* 1965;11(5):576–85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1965.tb00102.x.
5. Montalvão S.A.L., Tucunduva A., Siqueira L.H. et al. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. *Haemophilia* 2015; 21(4):e281–5. DOI: 10.1111/hae.12647.
6. Pernod G., Armari C., Barro C. et al. Anaphylaxis following the use of a plasma-derived immunopurified monoclate-P, and the recombinant Recombinate and Kogenate factor VIII: a therapeutic challenge. *Haemophilia* 1999;5(2):143–4.
7. Franchini M., Lippi G. Recombinant factor VIII concentrates. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(5):493–7. DOI: 10.1055/s-0030-1255443.
8. Kadar J., Schuster J., Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13(1):104–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01339.x.
9. Pires S., Sevivas T., Chaves Loureiro C. et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII: investigation and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep* 2018;11(1):e227426. DOI: 10.1136/bcr-2018-227426.
10. Platt C.D., D'Angelo L., Neufeld E.J., Dioun Broyles A. Skin testing, graded challenge, and desensitization to von Willebrand factor (VWF) products in type III von Willebrand disease (VWD). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):1006–8. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.017.
11. Beken B., Celik V., Ozdemir P.G. et al. Successful desensitization of a patient with possible IgE-mediated anaphylactic reaction to FVIII/VWF concentrate. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2019;32(2): 81–4. DOI: 10.1089/ped.2018.0969.
12. Levy-Mendelovich S., Livnata T., Barg A.A. et al. Allergy and inhibitors in hemophilia – a rare complication with potential novel solutions. *Blood Cells Mol Dis* 2020;80:102370. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.102370.
13. Cugno M., Mancuso M.E., Tedeschi A. et al. Involvement of the IgE-basophil system and mild complement activation in haemophilia B with anti-factor IX neutralizing antibodies and anaphylaxis. *Haemophilia* 2017;23(4):e348–53. DOI: 10.1111/hae.13282.
14. Sandberg H., Kannicht C., Stenlund P. et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res* 2012;130(5):808–17. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.311.
15. Behrmann M., Pasi J., Saint-Remy J.M.R. et al. Von Willebrand factor modulates factor VIII immunogenicity: comparative study of different factor VIII concentrates in a haemophilia A mouse model. *Thromb Haemost* 2002;88(2):221–9.
16. Gensana M., Altisent C., Aznar J.A. et al. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. *Haemophilia* 2001;7(4):369–74. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00526.x.
17. Verbruggen B., Novakova I., Wessels H. et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73(2):247–51.

Вклад авторов

В.В. Дмитриев: разработка идеи проекта, подготовка рукописи к рассмотрению;

М.Г. Наумович: лечащий врач пациента, осуществлявший непосредственную курацию и проведение манипуляций на этапе десенсибилизации;

Е.В. Дмитриев: курирование протокола профилактики ингибиторной формы гемофилии, подбор и перевод иностранных публикаций, участие в обсуждении проекта.

Authors' contributions

V.V. Dmitriev: design development, article writing;

M.G. Naumovich: patient attending physician, who supervised and performed manipulations at the stage of desensitization;

E.V. Dmitriev: supervising the protocol for inhibitory hemophilia prevention, review of foreign publications, participation in the discussion.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Дмитриев / V.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-2738-429X>

Е.В. Дмитриев / E.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7718>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-43-50



Клинический случай экстрамедуллярного поражения кожи у больной острым миеломоноцитарным лейкозом

Г.Ш. Сафуанова¹, И.В. Иванова¹, А.А. Латыпова², Е.Г. Царева², В.И. Ахунова², Д.Р. Сафуанова³

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»; Россия 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Гузьяль Шагбановна Сафуанова safuanova@bk.ru

Острый миеломоноцитарный лейкоз – редкая форма лейкоза, при которой происходит поражение костного мозга морфологически незрелыми опухолевыми клетками, которые в последующем вытесняют нормальный клеточный состав и вовлекают в патологический процесс другие системы организма. Среди всех острых миелоидных лейкозов 5–30 % составляет миеломоноцитарная форма. Особенностью данной формы лейкоза являются внекостномозговые проявления – лейкомиды, возникновение которых чаще всего свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В настоящей статье представлен клинический случай острого миеломоноцитарного лейкоза с развитием экстрамедуллярного поражения кожи (лейкемиды).

Ключевые слова: миеломоноцитарный лейкоз, экстрамедуллярное поражение, лейкомиды

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Иванова И.В., Латыпова А.А. и др. Клинический случай экстрамедуллярного поражения кожи у больной острым миеломоноцитарным лейкозом. Онкогематология 2022;17(2):43–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-43-50.

A clinical case of extramedullary skin lesion in a patient with acute myelomonocytic leukemia

G.Sh. Safuanova¹, I.V. Ivanova¹, A.A. Latypova², E.G. Tsareva², V.I. Akhunova², D.R. Safuanova³

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; 132 Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia;

³National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Guzyal' Shagbanovna Safuanova safuanova@bk.ru

Acute myelomonocytic leukemia is a rare form of leukemia, in which the bone marrow is damaged by morphologically immature, tumor cells, which subsequently displace the normal cellular composition and involve other body systems in the pathological process. Among all acute myeloid leukemias, 5–30 % is the myelomonocytic form. The peculiarity of this form of leukemia is the extramedullary manifestations – leukemides, the appearance of which most often indicates an unfavorable prognosis. The article discusses a clinical case of acute myelomonocytic leukemia with the development of extramedullary skin lesions (leukemides) in a patient.

Key words: myelomonocytic leukemia, extramedullary, leukemides

For citation: Safuanova G.Sh., Ivanova I.V., Latypova A.A. et al. A clinical case of extramedullary skin lesion in a patient with acute myelomonocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):43–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-43-50.

Введение

Причиной развития острого миеломоноцитарного лейкоза (ОМЛ, М4) является мутация в генетическом аппарате стволовых клеток, дающих начало другим клеткам крови. К предрасполагающим факторам

развития данного заболевания можно отнести наследственность, вирусные инфекции, ионизирующую радиацию, курение [1–3].

Иммунологические маркеры опухолевых клеток при ОМЛ, М4 – экспрессия CD14⁺, CD33⁺, CD4⁺

и коэкспрессия CD36⁺, CD64⁺ [1, 4]. К цитогенетическим аномалиям, наиболее часто определяемым при ОМЛ, М4, относят транслокации t(9;11). При данных вариантах заболевания прогноз неблагоприятный [2].

Особое внимание стоит уделить экстрамедуллярным проявлениям острого лейкоза. К ним можно отнести нейрорлейкемию, поражения лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, сердца и легких. Возможны вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы и поражение кожи — лейкоиды [1, 3].

Лейкемиды выявляют в 10 % случаев. Данное специфическое поражение кожи свойственно для монобластных и миеломоноцитарных лейкозов. Чаще всего лейкоиды развиваются при переходе лейкоза в терминальную стадию и характеризуются неблагоприятным прогнозом [3].

По данным литературы, лейкоиды могут быть представлены багрово-синюшными узелками на коже, иметь вид папул, везикул, эритемы, эритродермии. Узелки имеют различный размер, форму, плотную, реже мягкую консистенцию. Образования на коже обычно располагаются симметрично, могут встречаться как на коже, так и на слизистой оболочке [5]. Особенность лейкоидов заключается в том, что элементы могут самостоятельно исчезать. Пациенты при данном внекостномозговом проявлении иногда отмечают некоторую болезненность при надавливании, хотя боль и зуд кожи чаще всего отсутствуют.

Важно проводить дифференциальную диагностику кожных изменений у больных острым лейкозом с аллергическими проявлениями, неспецифическими изменениями кожи, которые могут быть обусловлены сопутствующими процессами, такими как сепсис, тромбоцитопения. Данные изменения будут лишены характерных морфологических особенностей лейкоидов.

Клинический случай

Пациентка В., 21 года, впервые была госпитализирована в отделение гематологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова в июле 2020 г. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, повышение температуры тела до 39 °С, боль в горле. Считала себя больной около 2 нед, когда заболела ангиной. Лечилась самостоятельно антибактериальными препаратами (цефтриаксон, амоксициллин + клавулановая кислота в терапевтических дозах). На фоне лечения через 1 нед состояние больной улучшилось, но по всему телу на коже появились гематомы. Пациентка была направлена на консультацию к гематологу, затем госпитализирована для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Пациентка астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы физиологичной окраски, геморрагический синдром в виде разнокалиберных экхимозов по всему телу и на слизистой оболочке

полости рта. Гиперемия зева. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Грудная клетка правильной формы. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. Перкуторный звук ясный, легочный. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Число дыханий 18 в минуту. Сатурация 97 %. Пульс 94 уд/мин. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 94 уд/мин. Язык влажный, чистый. Живот округлой формы, при поверхностной пальпации безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Мочеиспускание не нарушено. Стул регулярный, оформленный.

По данным лабораторно-инструментальной диагностики (20.07.2020) в общем анализе крови уровни лейкоцитов $4,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $2,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 75 г/л, тромбоцитов $6,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов палочкоядерных 1 %, нейтрофилов сегментоядерных 2 %, эозинофилов 1 %, моноцитов 49 %, базофилов 1 %, лимфоцитов 46 %.

В биохимическом анализе крови уровни общего билирубина 17,0 мкмоль/л, аспаратаминотрансферазы 36 Ед/л, аланинаминотрансферазы 38 Ед/л, глюкозы 4,79 ммоль/л, креатинина 73 мкмоль/л, общего белка 56 г/л, натрия 135 ммоль/л, калия 3,2 мкмоль/л, сывороточного железа 27 мкмоль/л.

По данным миелограммы (22.07.2020) костный мозг среднеклеточный. Мегакариоцитарный росток сохранен, степень отшнуровки тромбоцитов резко снижена. Увеличено количество бластных клеток до 45,4 % и моноцитов до 24,2 % (табл. 1, рис. 1).

При проведении цитогенетического исследования выявлен клон с диагностической транслокацией t(9;11)(p22;q23) в 100 % клеток, субклон с трисомией хромосомы 8 в 24 % клеток и субклон с трисомией хромосомы 8 и трисомией перестроенной, возможно инвертированной, хромосомы 16 в 52 % клеток.

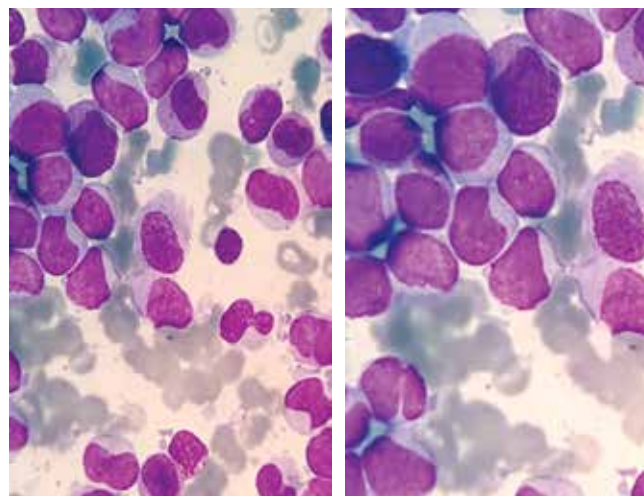


Рис. 1. Морфологическая картина костного мозга от 22.07.2020
Fig. 1. Bone marrow picture from 22.07.2020

Таблица 1. Показатели миелограммы пациентки В. в динамике

Table 1. Myelogram parameters of patient V. in dynamics

Показатель Parameter	22.07.2020	26.08.2020	02.10.2020	20.11.2020	22.12.2020	13.01.2021
Миелокарициты, × 10 ⁹ /л Myelokaryocytes, × 10 ⁹ /L	72 000	18 500	80 000	320 000	26 500	4,0
Недифференцированные бластные клетки, % Undifferentiated blast cells, %	45,4	1,5	—	4,8	22,9	2,0
Эозинофилы палочкоядерные, % Band eosinophils, %	0,8	—	—	2,0	—	—
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	25,0	11,5	2	1,0	5,6	23,6
Нормобласты полихроматофильные, % Polychromatophilic normoblasts, %	1,2	3,5	19,5	10,8	11,7	5,0
Мегакарициты, × 10 ⁶ /л Megakaryocytes, × 10 ⁶ /L	36	6	12	24	—	18
Нейтрофильные миелоциты, % Neutrophilic myelocytes, %	1,6	7,5	17,5	16,6	20,7	20,4
Эозинофилы сегментоядерные, % Segmented eosinophils, %	1,0	3,0	4	14,4	3,0	—
Моноциты, % Monocytes, %	24,2	13,5	3	3,2	6,0	14,2
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	0,8	—	—	0,6	0,5	0,2
Нейтрофильные метамиелоциты, % Neutrophil metamyelocytes, %	—	6,0	3,5	1,6	1,1	2,2
Нейтрофилы сегментоядерные, % Segmented neutrophils, %	—	28,5	13	13,0	6,7	16,0
Нормобласты базофильные, % Basophilic normoblasts, %	—	2,0	1	3,0	1,9	0,4
Нормобласты оксифильные, % Oxyphilic normoblasts, %	—	6,5	13,5	3,4	4,7	3,0
Нейтрофилы палочкоядерные, % Band neutrophils, %	—	13,5	18,5	23,0	14,2	12,4
Эозинофильные миелоциты, % Eosinophilic myelocytes, %	—	2,0	—	2,0	—	—
Базофилы сегментоядерные, % Segmented basophils, %	—	1,0	—	—	1,0	0,2
Миелобласты, % Myeloblasts, %	—	—	1,0	—	—	—
Промиелоциты, % Promyelocytes, %	—	—	1,5	0,6	—	0,4

По данным иммунофенотипирования клеток костного мозга обнаружено 40,5 % клеток миеломоноцитарной направленности с иммунофенотипом CD45⁺ (2 популяции) CD38⁺CD13⁺CD33⁺CD15⁺CD36⁺CD64⁺lowCD4⁺CD14⁺CD300e⁺CD11e⁺CD56⁺CD71⁺lowCD25⁻HLA⁻DR⁻MPO⁻CD34⁻CD117⁻CD3⁻CD2⁻CD7⁻CD1a⁻CD19⁻CD10⁻CD79a⁻CD61⁻, что свидетельствует о различной зрелости клеток.

В общем анализе мочи: моча светло-желтая, прозрачная, кислая, удельный вес 1025 г/л, количество белка 0,04 г/л.

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости: структура печени умеренно диффузно неоднородная; в просвете желчного пузыря пристеночная взвесь в небольшом количестве; селезенка увеличена (136 × 42 мм), структура без особенностей; наблюдаются

единичные гипозоногенные лимфатические узлы максимальным размером 28×16 мм.

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения на основании клинико-лабораторных данных и цитогенетического исследования пациентке был установлен клинический диагноз: ОМЛ, вариант М4, атака I (21.07.2020). Осложнения: фебрильная нейтропения; тромбоцитопения тяжелой степени; геморрагический синдром с кровоизлиянием в кожу и слизистые оболочки.

Пациентке проведена полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу «7 + 3»: цитарабин 157 мг с 500 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно (в/в) капельно; даунорубин 94 мг со 100 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно.

Сопроводительная терапия включала омепразол 0,02 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки; аллопуринол 0,1 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки; амоксициллин + клавулановую кислоту 0,1 г + 0,2 г в/в струйно 3 раза в сутки; воду для инъекций 10 мл в/в струйно 3 раза в сутки, флуконазол 0,05 мг по 1 капсуле 3 раза в сутки; ко-тримоксазол 0,48 мг по 1 таблетке в сутки; меропенем 1,0 г 3 раза в сутки с 200 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно; линезолид 600 мг 2 раза в сутки; парацетамол 100 мг в/в капельно; стерофундин 500 мл в/в капельно. Проведена гемотрансфузионная терапия: переливание эритроцитарной массы 5 доз, тромбоконцентрата 4 дозы, свежезамороженной плазмы 3 дозы.

На фоне лечения в стационаре состояние пациентки улучшилось, уменьшилась слабость. В общем анализе крови наблюдалась положительная динамика: уровень гемоглобина повысился с 75 до 101 г/л, тромбоцитов — с 6 до 100×10^9 /л, лейкоцитов — с 3,0 до $4,5 \times 10^9$ /л; уровень эритроцитов $2,5 \times 10^{12}$ /л.

По данным миелограммы (26.08.2020) костный мозг беден клеточными элементами. Мегакариоцитарный росток сохранен. Эритроидный росток сужен. Раздражение миелоидного ростка на уровне сегментоядерных нейтрофилов (см. табл. 1). Установлена клинико-гематологическая ремиссия I.

Пациентка планоно госпитализирована в гематологическое отделение 27.08.2020 для проведения 2-го курса индукции ПХТ по протоколу «7 + 3». Предъявляла жалобы на общую слабость. Гематологические показатели в динамике представлены в табл. 2, 3.

В результате проведенного индукционного лечения достигнута клинико-гематологическая ремиссия I.

Пациентка планоно госпитализирована в гематологическое отделение 01.10.2020 на этапное лечение. По данным миелограммы (02.10.2020) костный мозг нормоклеточный, мегакариоцитарный росток сохранен. Раздражение миелоидного и эритроидного ростков (см. табл. 1).

Проведена ПХТ по протоколу HdAraC: цитарабин 4500 мг с 500 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно 2 раза в сутки (дни 1, 3, 5). Сопроводительная терапия включала омепразол 0,02 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки; ко-тримоксазол 0,48 мг по 1 таблетке в сутки,

Таблица 2. Показатели общего анализа крови пациентки В. в динамике

Table 2. Complete blood count parameters of patient V. in dynamics

Показатель Parameter	20.07.2020	27.08.2020	29.01.2021
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /L	4,5	4,5	5,8
Эритроциты Erythrocytes	$2,5 \times 10^9$ /л $2,5 \times 10^9$ /L	$3,69 \times 10^9$ /л $3,69 \times 10^9$ /L	$3,68 \times 10^{12}$ /л $3,68 \times 10^{12}$ /L
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	75	107	121
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /L	6,0	431	214
Нейтрофилы палочкоядерные, % Band neutrophils, %	1	5	4
Нейтрофилы сегментоядерные, % Segmented neutrophils, %	2	52	59
Эозинофилы, % Eosinophils, %	1	1	2
Моноциты, % Monocytes, %	49	10	8
Базофилы, % Basophils, %	1	2	2
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	46	30	25

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови пациентки В. в динамике

Table 3. Biochemical blood test parameters of patient V. in dynamics

Показатель Parameter	20.07.2020	27.08.2020
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	17,0	15,9
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/L	36	18
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/L	38	20
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,79	4,76
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	73	50
Общий белок, г/л Total protein, g/L	56	66
Na, ммоль/л Na, mmol/L	135	—
K, мкмоль/л K, $\mu\text{mol/L}$	3,2	—
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, $\mu\text{mol/L}$	27	25,5



Рис. 2. Первичные кожные проявления (лейкемиды) у пациентки В. на фоне гематологической ремиссии
Fig. 2. Primary cutaneous manifestations (leukimides) in patient V. at time of hematological remission

ацикловир 500 мг с 500 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно 2 раза в сутки; ондансетрон 2 мг/мл в/в капельно; аллопуринол 0,1 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, стерофундин 500 мг в/в капельно. С учетом выявленного вируса SARS-CoV-2 (от 15.10.2020) пациентка была выписана для амбулаторного лечения по месту жительства.

Для продолжения курса консолидации больная вновь госпитализирована в гематологическое отделение 16.11.2020. Показатели общего и биохимического анализа крови соответствуют достигнутому результату.

По данным миелограммы (20.11.2020) костный мозг богат клеточными элементами. Мегакариоцитарный росток сохранен, деятельный. Раздражение миелоидного ростка на уровне миелоцитов. Увеличено количество эозинофилов до эозинофильных миелоцитов (см. табл. 1).

Пациентке вновь проведена консолидирующая ПХТ по протоколу HdAraC.

При госпитализации в декабре 2020 г. у пациентки выявлен ранний рецидив. По данным миелограммы (22.12.2020) костный мозг гипоклеточный, полиморфный. Мегакариоцитарный росток сохранен, деятельный. Увеличено количество бластных клеток. Бластные клетки крупных размеров с округлыми и бобовидными ядрами, нежно-сетчатой структурой хроматина, цитоплазма голубая. Увеличено количество миелоцитов. Повышено количество моноцитов. Эритроидный росток в пределах нормы (см. табл. 1).

Больной с 24.12.2020 по 29.12.2020 проведен один курс противорецидивной терапии по протоколу HAM: цитарабин 4500 мг с 1000 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно; идарубицин 15 мг в/в капельно. Констатирована

клинико-гематологическая ремиссия 2. По данным миелограммы (13.01.2021) костный мозг беден клеточными элементами. Мегакариоцитарный росток сохранен, степень отшнуровки тромбоцитов снижена. Увеличено количество моноцитов и миелоцитов (см. табл. 1).

Через 1 мес после выписки из стационара у пациентки появились множественные розовые безболезненные размером до 10 мм приподнимающиеся над поверхностью кожи высыпания по всему телу (рис. 2, 3). Аллергологу и терапевту по месту жительства причину кожных проявлений установить не удалось.

Пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение с подозрением на внекостномозговой рецидив — лейкемиды кожи. Гематологические показатели представлены в табл. 2.

Через 10 дней на фоне лечения кожные проявления стали более темного цвета, более организованными, слегка уменьшились в размерах. Отмечались повышение температуры тела до 38–39 °С, тошнота, боли в области живота.

По данным иммунофенотипирования клеток костного мозга выявлено 4 % бластных клеток В-клеточной направленности (2 популяции) с иммунофенотипом CD45⁺(low)CD19⁺CD10⁺CD20⁺/-CD38⁺(hI)CD34⁺/-HLA-DR⁺CD22-CD117-CD15-CD16-CD36-CD64-CD56-CD14-CD3⁻сигCD3-CD2-CD4-C5-CD7-CD8-CD1a-CD11c-CD71⁻.

При биопсии кожи обнаружена инфильтрация тканевой лейкозными клетками.

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости (от 09.02.2021): размеры печени не изменены, эхогенность паренхимы средняя; селезенка не увеличена (80 × 34 мм), структура без особенностей; эхогенность



Рис. 3. Кожные проявления в динамике
Fig. 3. Skin manifestations in dynamics

ткани поджелудочной железы несколько повышена, структура однородная. В брюшной полости умеренно расширены петли кишечника до 25 мм, с неоднородным содержимым, перистальтика прослеживается.

Результаты электрокардиографии (от 16.02.2021): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 80 уд/мин; умеренные диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка.

Клинический диагноз: ОМЛ, М4, костномозговая ремиссия 2 от 13.01.2021, внекостномозговой рецидив 2 от 09.02.2021 (лейкемиды кожи).

Пациентке проведена противорецидивная химиотерапия по протоколу НАМ. Сопроводительная и гемотрансфузионная терапия включала дексаметазон 0,5 мг по 1 таблетке утром; 5 % раствор глюкозы 200 мл в/в капельно; 1 % дифенгидрамин 1,0 мл внутримышечно на ночь; 0,9 % раствор NaCl 1000 мл в/в капельно; ондансетрон 8 мг 2 раза в сутки; ко-тримоксазол 0,48 мг по 1 таблетке в сутки; этамзилат 12,5 % 4,0 мл в/в струйно 2 раза в сутки; панкреатин 25 Ед. по 3 таблетки 3 раза в сутки; цефтазидим 2,0 г 2 раза в сутки со 100 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно; вориконазол 200 мг по 2 таблетке 2 раза в сутки (день 1), далее по 1 таблетке 2 раза в сутки; меропенем 1,0 г 3 раза в сутки со 100 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно; ванкомицин со 100 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно; ацикловир 0,4 мг по 1/2 таблетке 3 раза в сутки; филграстим 480 мкг подкожно; переливание эритроцитарной массы 3 дозы, тромбоконцентра 2 дозы, иммуноглобулин человека нормальный 100 мл в/в капельно; альбумин 10 % 100 мл в/в капельно.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной ухудшалось: отмечались повышение температуры тела до 40 °С, боли в животе, жидкий стул до 5 раз в сутки, многократная рвота, сильная слабость.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости (от 20.02.2021): расширены диаметры внутрилегочных сосудов. Малый гидроперикард. Свободная жидкость в брюшной полости, малом тазу в небольшом количестве. Стенки тонкой кишки циркулярно утолщены, в просвете жидкостное содержимое, пузырьки газа. Заключение: малый гидроперикард; энтерит; асцит; дегенеративные изменения в грудном отделе позвоночника.

Заключение колопроктолога: хронический комбинированный геморрой II степени вне обострения. Сопутствующий диагноз: острый энтероколит; острый лейкоз.

Заключение гастроэнтеролога: неинфекционный энтерит и колит на фоне основного заболевания.

У пациентки 21.02.2021 в 06.20 произошла остановка сердечной деятельности, констатирована клиническая смерть. Начаты реанимационные мероприятия: искусственная вентиляция легких на аппарате Engstrom Carestation в режиме IPPV (дыхательный объем — 500 мл, f — 16, FiO_2 — 35 %, РЕЕР (положительное давление в конце выдоха) — 5 мбар), вазопрессорная поддержка норадреналином в дозе 0,3 мкг/кг/мин; непрямой массаж сердца аппаратом «Кардиопамп»; раствор атропина сульфат 0,1 % — 1,0–1,0–1,0–5 мл в/в дробно; раствор адреналина гидрохлорид 0,1 % — 1,0–1,0–1,0–10 мл в/в дробно.

Реанимационные мероприятия в течение 40 мин без эффекта.

Диагноз посмертный: ОМЛ, вариант М4, с транслокацией $t(9;11)(p22;q23)$, атака 1 от 21.07.2020; клинико-гематологическая ремиссия 1 от 26.08.2020; ранний рецидив 1 от 22.12.2020; клинико-гематологическая ремиссия 2 от 13.01.2021; внекостномозговой рецидив 2 от 09.02.2021 – экстремедулярное поражение кожи (лейкемиды).

Осложнения: фебрильная нейтропения тяжелой степени; анемия; тромбоцитопения тяжелой степени; геморрагический синдром с кровоизлиянием в кожу, слизистые оболочки и внутренние органы; острый энтероколит; острая сердечно-сосудистая недостаточность; полиорганная недостаточность; отек легких; отек головного мозга.

Сопутствующий диагноз: хронический комбинированный геморрой II степени вне обострения.

Патологоанатомическое заключение. Основное заболевание: ОМЛ, вариант М4; состояние после ПХТ (2 курса «7 + 3», 2 курса HdAraC, 2 курса НАМ). Осложнения: гипоплазия костного мозга (гипопластическая анемия (по лабораторным данным)); тромбоцитопения; геморрагический синдром с кровоизлиянием в ткани легких, сердца, почек, селезенки, кожи; фебрильная нейтропения тяжелой степени; некротический энтероколит; септический шок (тромбобактериальная эмболия печени, ки-

шечника, дистрофические и некробиотические изменения ткани печени, почек, сердца).

Заключение

На основании клинических и лабораторных данных, результатов цитогенетического исследования, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, у пациентки был диагностирован ОМЛ, М4 с полным клинико-гематологическим ответом на индукцию ремиссии, развитием раннего рецидива, далее на фоне лечения получена костномозговая ремиссия с последующим развитием внекостномозгового рецидива в виде распространенного экстремедулярного поражения кожи (лейкемиды).

Клиническая значимость представленного наблюдения заключается в том, что данная форма ОМЛ встречается достаточно редко, может сопровождаться внекостномозговыми проявлениями – лейкомидами кожи, которые свидетельствуют о метастатическом поражении, рецидиве заболевания, даже при гематологической и костномозговой ремиссии, что требует проведения интенсивной ПХТ, адекватной сопроводительной терапии и чаще всего имеет неблагоприятный прогноз. В данном случае наличие цитогенетических повреждений (транслокаций $t(9;11)(p22;q23)$ в 100 % клеток) также могло повлиять на неблагоприятный прогноз в течении этого серьезного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 180–219. [Hematology: national guidelines. Ed.: O.A. Rukavitsin. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 180–219. (In Russ.)].
2. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Практика, 2018. С. 501–526. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 501–526. (In Russ.)].
3. Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. и др. Аномалии хромосом 5, 7, 11 и 17 в комплексном кариотипе при миелодиспластических синдромах и острых миелоидных лейкозах. Медицинская генетика 2018;17(6):39–47. [Grebnyuk L.A., Obukhova T.N., Parovichnikova E.N. et al. Anomalies of chromosomes 5, 7, 11, and 17 in complex karyotype in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2018;17(6):39–47. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.06.39-47.
4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. 2018. С. 5–63. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V. et al. Clinical recommendations for diagnostics and treatment of adult acute myeloid leukemia. 2018. Pp. 5–63. (In Russ.)].
5. Мустафакулова Н.И., Рахмонова О.Д., Джамилев Д.Д. Прогностическая значимость кожных проявлений и ранних гематологических показателей при различных формах лейкоза. Вестник Авиценны 2012;2(51):121–5. [Mustafakulova N.I., Rakhmonova O.D., Dzhamilov D.D. The prognostic significance of skin manifestations and early hematological parameters in various forms of leukemia. Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin 2012;2(51):121–5. (In Russ.)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2012-14-2-121-125.

Вклад авторов

Г.Ш. Сафуанова: разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи;

И.В. Иванова: сбор и обработка материала, написание текста статьи, интерпретация и анализ данных, подбор литературы, редактирование статьи;

А.А. Латыпова: ведение пациентки в клинике, разработка идеи статьи, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных;

Е.Г. Царева: ведение пациентки в клинике, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;

В.И. Ахунова: описание клинического случая, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;

Д.Р. Сафуанова: сбор и обработка материала, написание текста статьи, интерпретация и анализ данных, перевод на английский язык.

Authors' contributions

G.Sh. Safuanova: article concept development, verification of critical intellectual content, article editing, final article approval;

I.V. Ivanova: obtaining data, analysis of the obtained data, article writing, review of publications on the article's topic, article editing;

A.A. Latypova: patient management, article concept development, clinical case report, data analysis and interpretation;

E.G. Tsareva: patient management, clinical case report, data analysis and interpretation, article editing;

V.I. Akhunova: clinical case report, data analysis and interpretation, article editing;

D.R. Safuanova: obtaining data, analysis of the obtained data, article writing, data analysis and interpretation, English translation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ш. Сафуанова / G.Sh. Safuanova: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>

И.В. Иванова / I.V. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0002-1492-5667>

А.А. Латыпова / A.A. Latypova: <https://orcid.org/0000-0002-9508-3878>

Е.Г. Царева / E.G. Tsareva: <https://orcid.org/0000-0002-4815-0484>

В.И. Ахунова / V.I. Akhunova: <https://orcid.org/0000-0002-3673-2356>

Д.Р. Сафуанова / D.R. Safuanova: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-51-59



Сопоставление экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* у первичных больных множественной миеломой

Э.А. Макунина, Л.П. Менделеева, В.Л. Сурин, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.М. Ковригина, А.А. Шерстнев, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, С.М. Куликов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Элеонора Анатольевна Макунина Makunina.ea@yandex.ru

Введение. В настоящее время гематология является динамично развивающейся наукой ввиду углубленного изучения молекулярных механизмов той или иной болезни. Благодаря лучшему пониманию биологии онкогематологических заболеваний удастся синтезировать новые препараты с таргетным механизмом действия, что благоприятно сказывается на лечении пациентов. В частности, при множественной миеломе после введения в клиническую практику ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов отмечено улучшение показателей общей выживаемости. Однако характеристика механизмов, ответственных за трансформацию нормальных плазматических клеток в злокачественные, все также затруднена, в связи с чем изучение патобиологических основ множественной миеломы на сегодняшний день является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить возможное влияние экспрессии гена *MAGE-C1* и наличия белка *mage-c1* у больных с впервые выявленной множественной миеломой на противоопухолевый ответ бортезомибсодержащей терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 33 больных множественной миеломой. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG, 2014). У 32 больных индукционный этап терапии состоял из бортезомибсодержащих курсов, 1 больной в схеме 1-й линии был включен леналидомид. Всем больным в дебюте заболевания определяли экспрессию гена *MAGE-C1* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в плазматических клетках пунктата костного мозга и белка *mage-c1*, определенного иммуногистохимическим методом в трепанобиоптате костного мозга. В качестве контроля исследовали материал костного мозга здоровых доноров.

Результаты. При оценке статистической взаимосвязи экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* выявлено, что при низких значениях экспрессии гена *MAGE-C1* не наблюдалось высокой экспрессии белка *mage-c1*. При этом высокая экспрессия исследуемого гена всегда ассоциировалась с экспрессией белка выше нормальных значений. Анализ, направленный на поиск взаимосвязи между детекцией гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* и степенью противоопухолевого ответа после 6 курсов индукционной терапии показал, что наличие высокой экспрессии изучаемых параметров ассоциировалось с худшим ответом на бортезомибсодержащее лечение.

Заключение. В рамках проведенного анализа удалось подтвердить, что результаты 2 методов сопоставимы. Однофакторный анализ продемонстрировал, что у больных со сниженными показателями экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* достижение противоопухолевого ответа на бортезомибсодержащие схемы достоверно выше, в то время как высокая экспрессия сопровождается рефрактерностью к бортезомибу.

Ключевые слова: множественная миелома, ген *MAGE-C1*, белок *mage-c1*

Для цитирования: Макунина Э.А., Менделеева Л.П., Сурин В.Л. и др. Сопоставление экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* у первичных больных множественной миеломой. Онкогематология 2022;17(2):51–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-51-59.

MAGE-C1 gene and *mage-c1* protein expression comparison in primary multiple myeloma patients

E.A. Makunina, L.P. Mendeleeva, V.L. Surin, M.V. Soloviev, M.V. Firsova, A.M. Kovrigina, A.A. Sherstnev, I.V. Gal'tseva, Yu.O. Davydova, S.M. Kulikov

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Eleonora Anatoľevna Makunina Makunina.ea@yandex.ru

Background. Nowadays, hematology is a dynamically developing science due to the in-depth study of the molecular mechanisms of a particular disease. A better understanding of oncohematological diseases biology makes it possible to synthesize new targeted drugs, which have a favorable therapeutic effect. In particular, in multiple myeloma, after the introduction of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs into clinical practice, an improvement in overall survival was observed. However, characteristics of the mechanisms of transformation normal plasma cells into malignant ones are still difficult; therefore, the study of the pathobiological basis of multiple myeloma is currently an urgent task.

The objective: to evaluate the possible influence of *MAGE-C1* gene expression and the presence of mage-c1 protein in patients with newly diagnosed multiple myeloma on the anti-tumor response after bortezomib-containing therapy.

Materials and methods. A prospective study included 33 multiple myeloma patients. The diagnosis was established according to International Myeloma Working Group criteria (IMWG, 2014). In 32 patients the induction therapy included bortezomib-containing courses, in one patient lenalidomide was included in the first-line regimens. The *MAGE-C1* gene expression by real-time polymerase chain reaction and mage-c1 protein by immunohistochemistry in plasma cells bone marrow, were determined for all patients at the debut of multiple myeloma. As a control group was examined the bone marrow material of healthy donors.

Results. When assessment the statistical relationship between the expression of *MAGE-C1* gene and mage-c1 protein, it was found that there was no high expression of mage-c1 protein at low values of *MAGE-C1* gene expression. At the same time, high expression of the gene was always associated with protein expression above normal values.

The analysis aimed at finding the relationship between *MAGE-C1* gene and mage-c1 protein detection and the degree of antitumor response after 6 courses of induction therapy showed that high expression of the studied parameters was associated with a worse response to bortezomib-containing treatment.

Conclusion. We confirmed that the results of the two methods were comparable. Single factor analysis showed that patients with decreased *MAGE-C1* gene and mage-c1 protein expression levels achieved a significantly higher antitumor response to bortezomib-containing regimens, while high expression was accompanied by refractoriness to bortezomib.

Key words: multiple myeloma, *MAGE-C1* gene, mage-c1 protein

For citation: Makunina E.A., Mendeleeva L.P., Surin V.L. et al. *MAGE-C1* gene and mage-c1 protein expression comparison in primary multiple myeloma patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):51–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-51-59.

Введение

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная опухоль, характеризующаяся клональной экспансией неопластических плазматических клеток (ПК) в костном мозге [1]. За последние десятилетия, в эпоху развития молекулярной биологии, диагностика и лечение ММ претерпели значительные изменения, в первую очередь за счет расширения возможностей изучения генетических трансформаций в опухолевых клетках и изменений костномозгового микроокружения, способствующих росту опухоли [2, 3].

Каждый новый этап интерпретации этих молекулярных открытий способствовал модификации и пересмотру диагностических критериев, которые на данный момент позволяют провести более раннее распознавание ММ и начало специфической терапии до появления признаков органного поражения (так называемого CRAB-синдрома) [4, 5]. Помимо этого, более глубокое понимание гетерогенности заболевания привело к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на повышение общей и безрецидивной выживаемости.

Несмотря на то что у большинства пациентов достигается противоопухолевый ответ на фоне современных методов терапии, включающих инновационные таргетные препараты, а также высокие дозы мелфалана и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), ММ остается неизлечимым заболеванием с медианой 5-летней выжива-

емости не более 50 % [4]. В связи с этим сохраняется необходимость поиска критериев прогноза и мониторинга ответа на терапию, так как убедительно доказано, что глубина ответа на терапию является одним из наиболее важных факторов эффективности применяемых схем лечения [5].

Уникальная группа генов, кодирующих опухолевоспецифичные раково-тестикулярные антигены (РТА), активно изучается в качестве новых маркеров возможной рефрактерности заболевания и мишеней для иммунотерапии при некоторых видах злокачественных заболеваний, в том числе при ММ. Интерес к изучению РТА возник в 90-е годы прошлого столетия после идентификации меланомы-ассоциированного антигена *mage-a1* (melanoma antigen gene family member A1). Последующий поиск новых иммуногенных опухолевоассоциированных антигенов позволил выявить более 250 РТА [6–8]. Экспрессия РТА опосредована регуляцией таких механизмов, как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов. Вместе с тем при многих опухолевых заболеваниях возникает нарушение эпигенетической регуляции, что может приводить к деметилированию промотора и вызывать гиперэкспрессию РТА [7, 9, 10].

Гены, кодирующие РТА, демонстрируют крайне ограниченную экспрессию в соматических клетках нормальных тканей, экспрессия регистрируется только в клетках яичка и плацентарных клетках, в то же время патологическая экспрессия наблюдается

в опухолевых клетках при многих злокачественных заболеваниях [11].

При гематологических заболеваниях экспрессия РТА является редким событием, однако изучение РТА позволило выявить ряд антигенов, составивших исключение [12, 13]. Примером такого исключения стал *mage-c1* (melanoma antigen gene family member C1), наиболее часто экспрессируемый в aberrантных ПК при ММ [6, 11, 12, 14–16]. *Mage-c1* кодируется геном, расположенным на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq26-Xq27.2 [9].

Большой интерес вызывают немногочисленные публикации, позволяющие предположить, что экспрессия РТА может оказаться прогностическим фактором, определяющим эффективность химиотерапевтического воздействия, использоваться в качестве дополнительного маркера неблагоприятного течения заболевания и раннего предиктора рецидива или прогрессии ММ.

Цель исследования – оценить возможное влияние экспрессии гена *MAGE-C1*, измеренной методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) в ПК пунктата костного мозга, и наличия белка *mage-c1*, определенного иммуногистохимическим (ИГХ) методом в трепанобиоптате костного мозга у больных с впервые выявленной ММ, на противоопухолевый ответ бортезомибсодержащей терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 пациента (18 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 35 до 68 лет (медиана 57 лет) с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в НИИЦ гематологии в период с марта 2019 г. по август 2021 г.

Диагноз симптоматической ММ устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG, 2014) [17]. У 9 больных стадию по системе Durie–Salmon оценивали как I–II, у 24 – как III. По Международной системе стадирования (ISS) у 21 больного зарегистрирована I–II стадия, у 12 – III. В миелограмме содержание ПК варьировало от 5 до 89 % (медиана 23 %), секреция парапротеина составила 2,1–51,2 г/л, белок Бенс-Джонса в моче (от следовых значений до 7,7 г/сут) определялся у 22 (66,7 %) больных. Высокий цитогенетический риск (t(4;14)(p16;q32), del17p) был документирован у 10 (30,3 %) больных, костные плазмцитомы – у 15 (45,5 %), миеломная нефропатия – у 10 (30,3 %). Срок наблюдения составил 1–26 мес (медиана 18 мес).

У 32 больных индукционный этап терапии состоял из бортезомибсодержащих курсов, 1 больной в связи с симптомами полинейропатии в дебюте заболевания в схеме 1-й линии был включен леналидомид. Проведение 2-й линии терапии с включением леналидомидсодержащих схем потребовалось 5 больным, 1 больному выполнено 3 линии терапии, в том числе с использо-

ванием только химиотерапевтических препаратов. Количество индукционных курсов составило от 1 до 10 (медиана 7). До начала системной терапии 1 больному провели локальную лучевую терапию на область костной плазмцитомы левой подвздошной кости в суммарной очаговой дозе 50 Гр. Противоопухолевый ответ оценивали по критериям IMWG-2016 после 6 бортезомибсодержащих курсов индукционной терапии.

Исследование экспрессии гена *MAGE-C1* в образцах костного мозга, обогащенного CD138⁺-клетками, выполнили всем 33 больным ММ. В качестве контроля исследовали аналогичные костномозговые клетки 7 здоровых доноров. Первый этап работы включал выделение популяции мононуклеаров из цельной костномозговой взвеси, в последующем подвергшихся высокоактивной магнитной сепарации и обогащению CD138⁺-клетками с использованием моноклонального антитела к CD138 MicroBeads human (Miltenyi Biotec, Германия). Анализ чистоты выделения мононуклеаров, обогащенных CD138⁺-клетками, проводили с помощью проточного цитометра BD FACSCanto II, Beckton (BD, США). Медиана содержания мононуклеаров, обогащенных CD138⁺-клетками, составила 73,2 %.

Тотальную РНК выделяли с помощью лизиса в гуанидин-изотиоцианатном буфере с последующей экстракцией смесью фенол – хлороформ. Количество РНК оценивали на спектрофотометре по значению A260. Чистоту образца определяли по соотношению A260/A280 (в пределах 1,8–2,0).

Уровень экспрессии гена *MAGE-C1* оценивали методом ПЦР-РВ (прибор CFX96 Real-Time System) по разнице (ΔC_t) между пороговыми циклами от продукта гена домашнего хозяйства *GAPDH* и продукта исследуемого гена.

В качестве матрицы для ПЦР-РВ использовали комплементарную ДНК, полученную после проведения обратной транскрипции. Олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентные зонды, использованные в работе, синтезировали в компании «Синтол». Прямой и обратный праймеры соответственно представлены последовательностями tga-ggg-aca-cat-aca-tcc-taa-aag-c и ttg-tct-tct-ggg-aac-ctt-gac-tc для исследуемого гена *MAGE-C1* и ggt-gaa-ggt-cgg-agt-caa-cg и tgg-gtg-gaa-tca-tat-tgg-aac-a для контрольного гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Флуоресцентные зонды: к гену *MAGE-C1* – (FAM)-ac-tgc-ctg-ggc-ctc-ctc-tgc-tgt-(BHQ1), к гену *GAPDH* – (ROX)-ct-ctg-gta-aag-tgg-ata-ttg-ttg-cca-tca-(BHQ2).

Значения ΔC_t больных ММ сравнивали с диапазоном ΔC_t доноров. Для интерпретации результатов ПЦР-РВ в образцах значения ΔC_t были переведены в разы ($2^{\Delta C_t}$). Полученные цифры отражают уровень экспрессии гена *MAGE-C1* относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства, т. е. итоговое значение уровня экспрессии *MAGE-C1* не является абсолютным показателем.

Исследование ИГХ-методом экспрессии белка *mage-c1* костного мозга было выполнено 33 больным ММ с применением панели антител anti-MAGE-C1 (клон EPR18067, Abcam, Великобритания). В качестве положительного контрольного образца использовали биопсийный материал ткани яичка, в качестве отрицательного контроля – материал трепанобиоптатов 7 здоровых доноров. Просмотр гистологических препаратов костного мозга и ткани яичка осуществляли с помощью микроскопа Leica DM4000B.

Для анализа данных использовали классические методы описательной статистики, частотного анализа (анализа таблиц сопряженности), однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости p принят равным 0,05. Расчеты проводили в статистических пакетах GraphPad Prism 9 и SAS 9.4.

Результаты

Среднее значение экспрессии гена *MAGE-C1* у 7 здоровых доноров составило $0,01 \pm 0,007$ ($2^{\Delta Ct}$), при разбросе данных от 0,0003 до 0,06 ($2^{\Delta Ct}$). На основании результатов ПЦР-РВ определили максимально допустимое для здоровых доноров пороговое значение экспрессии исследуемого гена, которое составило 0,06 ($2^{\Delta Ct}$). Разброс значений экспрессии гена *MAGE-C1* у 33 больных ММ находился в диапазоне от 0,002 до 9,44 ($2^{\Delta Ct}$).

В зависимости от уровня экспрессии гена *MAGE-C1* в мононуклеарах костного мозга больных ММ было сформировано 3 группы. В 1-ю группу отнесены 8 пациентов с нормальными показателями экспрессии ($\leq 0,06$ ($2^{\Delta Ct}$)), во 2-ю группу – 15 больных со средним уровнем экспрессии (0,07–1,47 ($2^{\Delta Ct}$)), в 3-ю группу – 10 пациентов с высоким уровнем экспрессии исследуемого гена ($\geq 1,48$ ($2^{\Delta Ct}$)).

При ИГХ-исследовании трепанобиоптатов у 5 здоровых доноров ПК, экспрессирующих белок *mage-c1*, не выявлено, у 2 обнаружены единичные ПК, экспрессирующие данный белок. ИГХ-исследование костного мозга больных ММ позволило определить процент ПК, экспрессирующих белок *mage-c1* в каждом трепанобиоптате. Диапазон детекции белка *mage-c1* в ПК варьировал от минимальных значений (< 5 % клеток) до окрашивания практически всех ПК (рис. 1).

В зависимости от количества ПК, экспрессирующих белок *mage-c1*, было сформировано также 3 группы больных: 1-ю группу составили 8 больных с минимальной экспрессией белка *mage-c1* (< 5 % клеток), соответствующей норме, 2-ю группу – 10 больных со средним показателем экспрессии (< 50 % клеток), 3-ю группу – остальные 15 больных, у которых наблюдалась высокая экспрессия исследуемого белка (доля ПК, экспрессирующих белок *mage-c1*, превышала 50 %). У 26 больных удалось определить внутриклеточную локализацию белка *mage-c1*: цитоплазматическую – в 24 (92,3 %) образцах биоптатов и ядерно-цитоплазматическую – в 2 (7,7 %) образцах.

Сопоставление частоты экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* у больных ММ в дебюте заболевания показало практически одинаковые результаты (табл. 1). При оценке статистической взаимосвязи экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* методом многомерного частотного распределения выявлено, что при нормальных показателях экспрессии гена *MAGE-C1*, соответствующих таковым у доноров, не наблюдалось высокой экспрессии белка *mage-c1*. При этом высокая экспрессия исследуемого гена всегда ассоциировалась с экспрессией белка выше нормальных значений. Взвешенный коэффициент согласия Каппа равен 0,4 с доверительным интервалом 0,17–0,61 (стандартная ошибка 0,11) ($p = 0,002$). Особо существенным является выделение группы больных с высокой экспрессией белка *mage-c1*, поскольку группы с нормальной и средней экспрессией не показали значимых различий (табл. 2).

Таблица 1. Сопоставление частоты экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* у больных множественной миеломой в дебюте заболевания ($n = 33$), n (%)

Table 1. Comparison of *MAGE-C1* gene and *mage-c1* protein expression frequency in multiple myeloma patients at the disease debut ($n = 33$), n (%)

Уровень экспрессии Expression level	Ген <i>MAGE-C1</i> <i>MAGE-C1</i> gene	Белок <i>mage-c1</i> <i>Mage-c1</i> protein
Нормальный Normal	8 (24,2)	8 (24,2)
Средний Medium	15 (45,5)	10 (30,3)
Высокий High	10 (30,3)	15 (45,5)

У больных с нормальными показателями экспрессии белка *mage-c1* в ПК среднее значение экспрессии гена *MAGE-C1* составило $0,33 \pm 0,14$ ($2^{\Delta Ct}$), у больных со средними показателями экспрессии белка *mage-c1* – $0,62 \pm 0,34$ ($2^{\Delta Ct}$), при высокой экспрессии белка *mage-c1* – $2,63 \pm 0,75$ ($2^{\Delta Ct}$) (рис. 2).

Противоопухолевый ответ после 6 бортезомибсодержащих курсов был оценен у 29 больных. Полный ответ (ПО) был достигнут у 5 больных, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 12, частичный ответ (ЧО) – у 8, резистентность опухоли констатирована в 4 случаях.

Проведен анализ, направленный на поиск взаимосвязи между детекцией экспрессии гена *MAGE-C1* и степенью противоопухолевого ответа после 6 курсов индукционной терапии. У 100 % больных с нормальными значениями экспрессии ($\leq 0,06$ ($2^{\Delta Ct}$)) достигнут \geq ЧО, у больных с экспрессией 0,07–1,47 ($2^{\Delta Ct}$) \geq ЧО получен в 92 % случаев, при высокой экспрессии $\geq 1,48$ ($2^{\Delta Ct}$) частота общего ответа была несколько ниже и составила 70 %. При этом достижение более глубокого ответа (ПО + ОХЧО) в группах с нормальным и средним

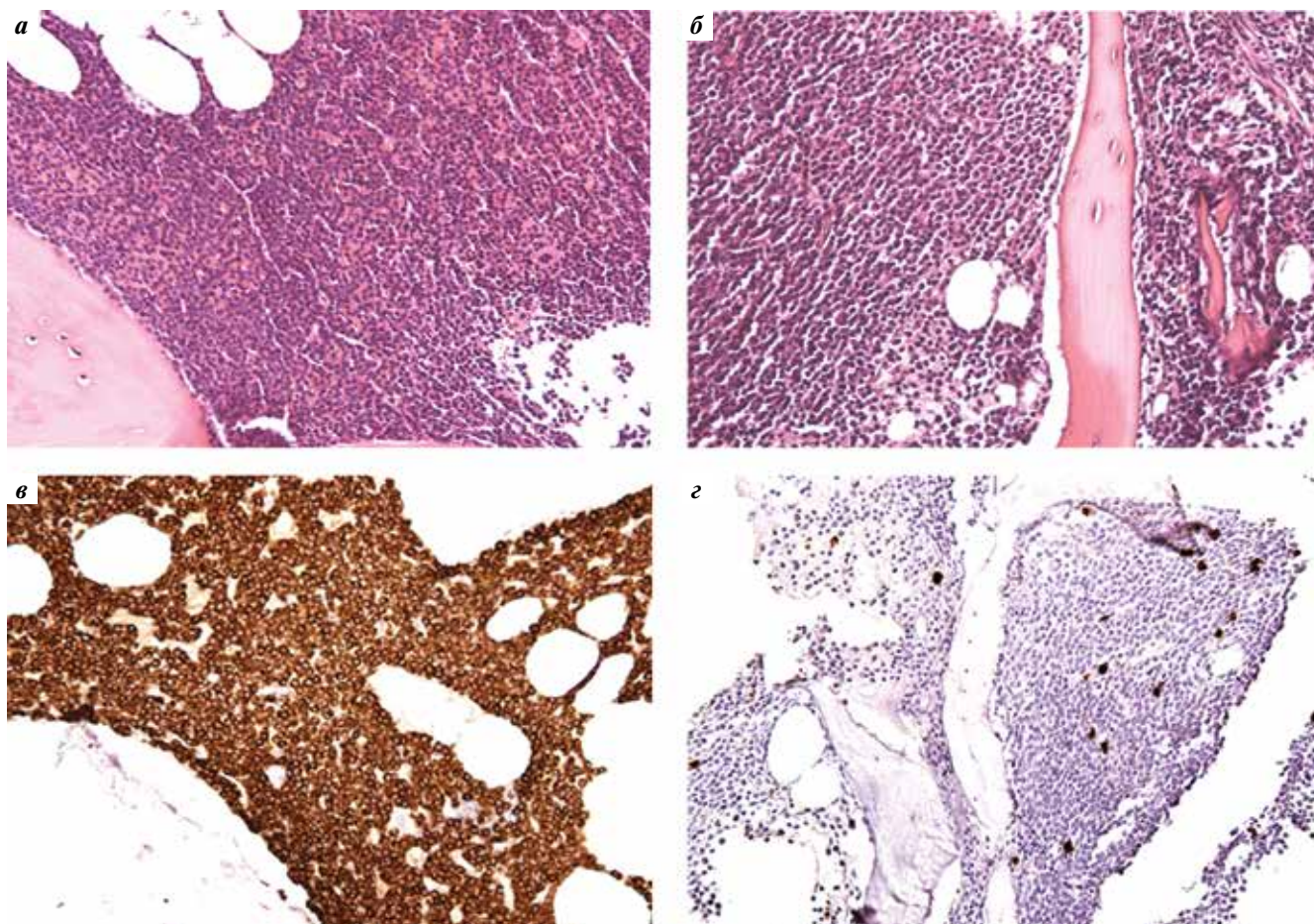


Рис. 1. Гистологическая и иммуногистохимическая картины костного мозга больного А. (а, в) и больного З. (б, з) (×200): а, б (окраска гематоксилином и эозином) – диффузная инфильтрация плазматических клеток со зрелой морфологией; в (окраска антителом к *mage-c1*) – практически все клетки плазмноклеточного инфильтрата экспрессируют белок *mage-c1* (цитоплазматическая реакция); з (окраска антителом к *mage-c1*) – среди диффузного плазмноклеточного инфильтрата единичные клетки экспрессируют белок *mage-c1* (ядерно-цитоплазматическая реакция)
Fig. 1. Histological and immunohistochemical pictures of bone marrow of patient A. (a, v) and patient Z. (б, з) (×200): а, б (hematoxylin and eosin staining) – diffuse infiltration of plasma cells with mature morphology; в (staining with antibody to *mage-c1*) – almost all cells of plasma cell infiltrate express protein *mage-c1* (cytoplasmic reaction); з (staining with antibody to *mage-c1*) – among diffuse plasma cell infiltrate single cells express protein *mage-c1* (nuclear-cytoplasmic reaction)

Таблица 2. Таблица сопряженности для 2 методов исследования: полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуногистохимического (n = 33) (p = 0,002), n (%)

Table 2. Concordance for two methods: real-time polymerase chain reaction and immunohistochemistry (n = 33) (p = 0.002), n (%)

Уровень экспрессии белка <i>mage-c1</i> (ИГХ-метод) Expression level of <i>mage-c1</i> protein (IHC)	Уровень экспрессии гена <i>MAGE-C1</i> (метод ПЦР-РВ) <i>MAGE-C1</i> gene expression level (qPCR-RT)			Всего больных Total number of patients
	нормальный normal	средний medium	высокий high	
Нормальный Normal	4 (50)	4 (26,7)	0	8
Средний Medium	4 (50)	4 (26,7)	2 (20)	10
Высокий High	0	7 (46,6)	8 (80)	15
Всего больных Total number of patients	8	15	10	33

Примечание. ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени; ИГХ – иммуногистохимический.
 Note. qPCR-RT – real-time polymerase chain reaction; IHC – immunohistochemistry.

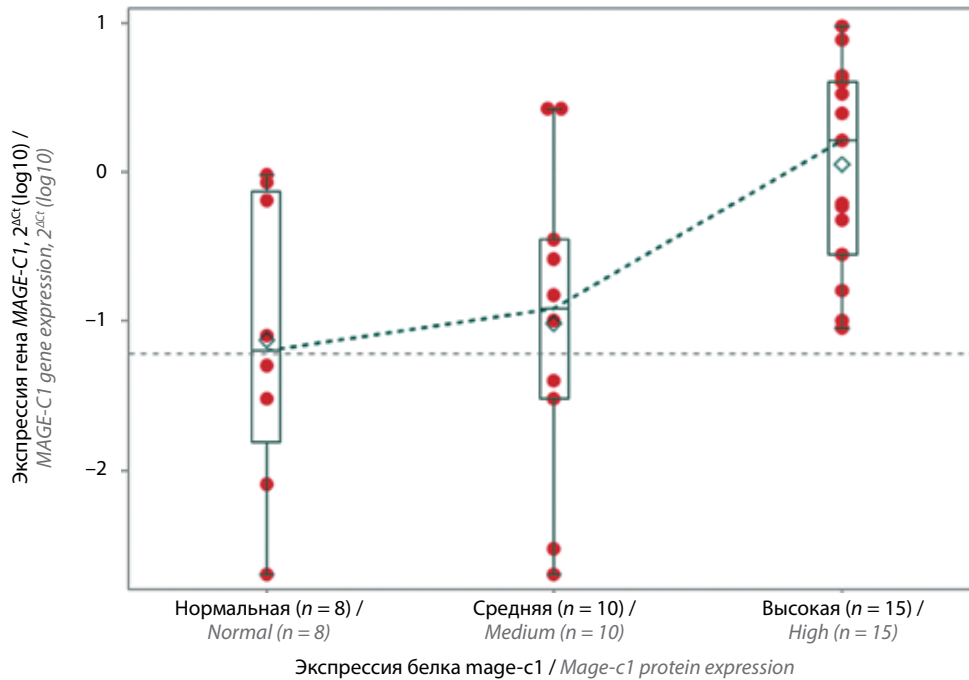


Рис. 2. Значения экспрессии гена *MAGE-C1* (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) у больных множественной миеломой в дебюте заболевания в зависимости от экспрессии белка *mage-c1* (иммуногистохимическим методом)
Fig. 2. *MAGE-C1* gene expression values (real-time polymerase chain reaction) in multiple myeloma patients at the disease onset as a function of *mage-c1* protein expression (immunohistochemistry)

Таблица 3. Частота противоопухолевого ответа на бортезомибсодержащие курсы у больных множественной миеломой в зависимости от экспрессии гена *MAGE-C1* в дебюте заболевания (n = 29)

Table 3. Frequency of antitumor response to bortezomib-containing courses in multiple myeloma patients as a function of *MAGE-C1* gene expression at disease onset (n = 29)

Уровень экспрессии гена <i>MAGE-C1</i> <i>MAGE-C1</i> gene expression level	Число больных с соответствующим уровнем экспрессии гена <i>MAGE-C1</i> Number of patients with the corresponding level of <i>MAGE-C1</i> gene expression	Частота достижения противоопухолевого ответа Frequency of achieving an antitumor response	
		ПО + ОХЧО + ЧО, n/N (%) CR + VGPR + PR, n/N (%)	ПО + ОХЧО, n/N (%) CR + VGPR, n/N (%)
Нормальный Normal	7	7/7 (100)	5/7 (71)
Средний Medium	12	11/12 (92)	9/12 (75)
Высокий High	10	7/10 (70)	3/10 (30)

Примечание. Здесь и в табл. 4: ПО – полный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ; ЧО – частичный ответ.
Note. Here and in table 4: CR – complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response.

значениями экспрессии гена *MAGE-C1* документировано в 71 и 75 % случаев, тогда как у больных с высокой экспрессией частота глубокого ответа снижалась больше чем в 2 раза и составила всего 30 % ($p = 0,09$) (табл. 3).

При оценке глубины противоопухолевого ответа было обнаружено, что у больных, достигших ПО + ОХЧО, показатели экспрессии гена *MAGE-C1* в дебюте были значительно ниже, чем у больных с рефрактерным течением ММ ($p = 0,02$). Медиана экспрессии гена *MAGE-C1* у 16 больных, достигших ПО + ОХЧО, составила 0,16 (0,002–4,45; $2^{\Delta Ct}$), у 8 больных, достиг-

ших ЧО, – 1,06 (0,002–4,08; $2^{\Delta Ct}$), у 4 больных с рефрактерным течением – 5,1 (0,09–9,44; $2^{\Delta Ct}$).

При оценке связи экспрессии белка *mage-c1* с достижением противоопухолевого ответа наблюдалась аналогичная тенденция. У всех больных, у которых в гистологическом препарате костного мозга выявляли менее 50 % ПК, экспрессирующих белок *mage-c1*, был получен общий ответ (\geq ЧО). В то же время в случае выявления практически тотального окрашивания ПК антителом к *mage-c1* почти у трети пациентов диагностировали рефрактерность к бортезомибу. При этом достижение более глубокого ответа (ПО + ОХЧО)

Таблица 4. Частота противоопухолевого ответа на бортезомибсодержащие курсы у больных множественной миеломой в зависимости от экспрессии белка *mage-c1* ($n = 29$)

Table 4. Frequency of antitumor response to bortezomib-containing courses in multiple myeloma patients depending on *mage-c1* protein expression ($n = 29$)

Уровень экспрессии белка <i>mage-c1</i> Expression level of <i>mage-c1</i> protein	Число больных с соответствующей экспрессией белка <i>mage-c1</i> Number of patients with corresponding expression of <i>mage-c1</i> protein	Частота достижения противоопухолевого ответа Frequency of achieving an antitumor response	
		ПО + ОХЧО + ЧО, n/N (%) CR + VGPR + PR, n/N (%)	ПО + ОХЧО, n/N (%) CR + VGPR, n/N (%)
Нормальный Normal	5	5/5 (100)	4/5 (80)
Средний Medium	10	10/10 (100)	6/10 (60)
Высокий High	14	10/14 (71)	5/14 (36)

также значительно чаще документировали у больных с низкой экспрессией белка *mage-c1* по сравнению с больными, отнесенными к группе высокой экспрессии ($p = 0,08$) (табл. 4).

Обсуждение

В опубликованных исследованиях экспрессия гена, кодирующего *mage-c1*, при ММ определяется в 57–88,7 % случаев, может быть выявлена как в дебюте, так и в рецидиве заболевания. При ИГХ-исследовании белка *mage-c1* в ПК определяется цитоплазматическая или ядерная реакция, а также возможен смешанный характер окрашивания [8–10, 14, 18–22].

В результате проведенного нами исследования наличие повышенной экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* выявлено у 76 % больных, что сопоставимо с данными других авторов. У 26 (78,8 %) больных, включенных в наше исследование, удалось определить внутриклеточную локализацию белка *mage-c1*: цитоплазматическую – у 24 и ядерно-цитоплазматическую – у 2 больных.

Кроме этого, при изучении экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* выявлена сопоставимость результатов использованных методов ПЦР-РВ и ИГХ. Таким образом, выбранные нами методы можно рассматривать как взаимозаменяемые и применять ИГХ трепанобиоптатов костного мозга в случае низкой клеточности пунктата костного мозга, что может составлять трудности для выполнения ПЦР-РВ.

М. Tinguely и соавт. представили данные о статистически достоверной корреляции повышенной пролиферативной активности ПК со степенью экспрессии белка *mage-c1* ИГХ-методом. При ядерной и смешанной формах экспрессии этого белка был документирован наиболее высокий пролиферативный индекс. Одновременно авторы обнаружили статистически значимую разницу показателей общей выживаемости в зависимости от локализации белка. У больных с цитоплазматической локализацией *mage-c1* отмечалась более высокая общая выживаемость, в отличие от пациентов, в ПК трепанобиоптатов костного мозга

которых выявлялось смешанное или внутриядерное окрашивание (медианы общей выживаемости 48 и 33 мес соответственно) [22].

В других публикациях также было обращено внимание на наличие прямой взаимосвязи между индексом пролиферативной активности и экспрессией белка *mage-c1*, что позволяло предположить согласованность между экспрессией этого белка и нарушением регуляции клеточного цикла. Авторы обсуждали гипотезу, что наличие экспрессии белка *mage-c1* способствует выживанию aberrантных ПК, защищая их как от спонтанного, так и от лекарственного апоптоза [10, 14, 18, 19, 22, 23].

D. Atanackovic и соавт. изучали экспрессию гена *MAGE-C1* и 3 других генов, кодирующих РТА, у больных ММ после индукционного этапа терапии, после ауто-ТГСК, а также после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). У всех больных после индукционного этапа выявлялась экспрессия генов, кодирующих РТА, после выполненной ауто-ТГСК экспрессия сохранялась в 77 % случаев, в то время как после проведения алло-ТКМ – лишь у 40 % больных. При этом экспрессия гена *MAGE-C1* стойко сохранялась в ПК, изменению подвергались только показатели данной экспрессии. Проанализировав результаты исследования экспрессии гена *MAGE-C1* у больных после алло-ТКМ, авторы выявили, что при высоких показателях экспрессии резко снижалась частота достижения ПО и возрастал риск развития иммунохимического рецидива заболевания. При этом у части больных повышение уровня экспрессии гена *MAGE-C1* опережало появление нарушений в стандартных лабораторных показателях, что позволяло расценивать изменения экспрессии гена в качестве предиктора последующего рецидива заболевания [18]. Аналогичные результаты были представлены и в исследовании E.M. Tyler и соавт. [19].

Кроме этого, D. Atanackovic и соавт. обратили внимание, что у 75 % больных с высоким уровнем экспрессии гена *MAGE-C1* развитие рецидива было документировано в среднем в течение 14 мес после

алло-ТКМ. Среди больных с отсутствием экспрессии этого гена рецидив был констатирован только в 7 % случаев в течение 41 мес ($p < 0,001$) [18].

Целью нашего исследования было определение экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* в дебюте заболевания. Результаты работы позволили оценить связь экспрессии гена и белка с риском формирования резистентности опухоли. Низкие параметры экспрессии гена *MAGE-C1* и белка *mage-c1* ассоциировались с более высокой вероятностью достижения глубокого противоопухолевого ответа.

Полученные нами данные диктуют необходимость дальнейших исследований в этом направлении в целях поиска возможных предикторов, помогающих опре-

делить адекватную тактику терапии уже на этапе индукции.

Заключение

Несмотря на активное изучение генов, кодирующих РТА, результаты проведенных исследований не позволяют однозначно ответить на вопрос о биологической роли гена *MAGE-C1* как в зародышевой линии, так и в опухолевых клетках. Дальнейшее исследование этих антигенов ставит перед собой задачу определить, являются ли они побочным продуктом клеточной трансформации или же их экспрессия представляет собой индикатор участия гена *MAGE-C1* в молекулярном патогенезе ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kryukov F, Nemeč P, Radova L. et al. Centrosome associated genes pattern for risk sub-stratification in multiple myeloma. *J Transl Med* 2016;14(1):150. DOI: 10.1186/s12967-016-0906-9.
- Prideaux S.M., Conway O'Brien E., Chevassut T.J. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol* 2014;2014:864058. DOI: 10.1155/2014/864058.
- Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):335–48. DOI: 10.1038/nrc3257.
- Landgren O., Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 2017;281(4):365–82. DOI: 10.1111/joim.12590.
- Cavo M., Rajkumar S.V., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(23):6063–73. DOI: 10.1182/blood-2011-02-297325.
- Shires K., van Wyk T. The role of cancer/testis antigens in multiple myeloma pathogenesis and their application in disease monitoring and therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:17–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.010.
- Simpson A.J.G. Caballero O.L., Jungbluth A. et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(8):615–25. DOI: 10.1038/nrc1669.
- Zhang Y., Bao L., Lu J. et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer-testis antigen genes in multiple myeloma. *Mol Cancer* 2014;13(1):25. DOI: 10.1186/1476-4598-13-25.
- De Carvalho F., Vettore A.L., Colleoni G.W.B. Cancer/testis antigen MAGE-C1/CT7: new target for multiple myeloma therapy. *Clin Develop Immunol* 2012;2012:257695. DOI: 10.1155/2012/257695.
- De Carvalho F., Alves V.L.F., Braga W.M.T. et al. MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 are frequently expressed in multiple myeloma and can be explored in combined immunotherapy for this malignancy. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):191–5. DOI: 10.1007/s00262-012-1376-4.
- Andrade V.C.C., Vettore A.L., Felix R.S. et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunol* 2008;8:2.
- Scanlan M.J., Andrew J.G., Old L.J. The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immunol* 2004;4(1):1.
- Lim S.H., Austin S., Owen-Jones E. et al. Expression of testicular genes in haematological malignancies. *Br J Cancer* 1999;81(7):1162–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690824.
- Jungbluth A.A., Ely S., Di Liberto M. et al. The cancer-testis antigens CT7 (MAGE-C1) and MAGE-A3/6 are commonly expressed in multiple myeloma and correlate with plasma-cell proliferation. *Blood* 2005;106(1):167–74. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4931.
- Wienand K., Shires K. The use of MAGE C1 and flow cytometry to determine the malignant cell type in multiple myeloma. *PLoS One* 2015;10(3):e0120734. DOI: 10.1371/journal.pone.0120734.
- He L., Ji J., Liu S. et al. Expression of cancer-testis antigen in multiple myeloma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34(2):181–5. DOI: 10.1007/s11596-014-1255-7.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Atanackovic D., Luetkens T., Hildebrandt Y. et al. Longitudinal analysis and prognostic effect of cancer-testis antigen expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1343–52. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-098.9.
- Tyler E.M., Jungbluth A.A., Gnjatic S. et al. Cancer-testis antigen 7 expression and immune responses following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Immunol Res* 2014;2(6):547–58. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-13-0174.
- Condomines M., Hose D., Raynaud P. et al. Cancer/testis genes in multiple myeloma: expression patterns and prognosis value determined by microarray analysis. *J Immunol* 2007;178(5):3307–15. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.3307.
- Van Duin M., Broyl A., de Knecht Y. et al. Cancer testis antigens in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic markers and potential targets for immunotherapy. *Haematologica* 2011;96(11):1662–9. DOI: 10.3324/haematol.2010.037978.
- Tinguely M., Jenni B., Knights A. et al. MAGE-C1/CT-7 expression in plasma cell myeloma: sub-cellular localization impacts on clinical outcome. *Cancer Sci* 2008;99(4):720–5. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00738.
- De Carvalho F., Costa E.T., Camargo A.A. et al. Targeting MAGE-C1/CT7 expression increases cell sensitivity to the proteasome inhibitor bortezomib in multiple myeloma cell lines. *PLoS One* 2011;6(11):e27707. DOI: 10.1371/journal.pone.0027707.

Вклад авторов

Э.А. Макунина: набор больных в исследование, выполнение лабораторной части исследования (полимеразная цепная реакция в реальном времени), обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Л.П. Менделеева: разработка научной идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи, утверждение статьи;

В.Л. Сурин: организация и участие в лабораторной части исследования (полимеразная цепная реакция в реальном времени);

М.В. Соловьев, М.В. Фирсова: выполнение диагностических и лечебных мероприятий у больных, включенных в исследование, мониторинг течения болезни и ответа на проведенное лечение;

А.М. Ковригина, А.А. Шерстнев: выполнение гистологического и иммуногистохимического исследования, участие в анализе результатов;

И.В. Гальцева: разработка дизайна исследования, организация и выполнение лабораторной части исследования (иммунофенотипирование);

Ю.О. Давыдова: выполнение лабораторной части исследования (иммунофенотипирование);

С.М. Куликов: статистическая обработка данных, редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.A. Makunina: accruing of patients in the study, laboratory part of the study (real-time polymerase chain reaction), review of publications on the article's topic, analysis of the data obtained, article writing;

L.P. Mendeleeva: development of the scientific idea and design of the study, analysis of the data obtained, editing and approval of the article;

V.L. Surin: organization and participation in the laboratory part of the study (real-time polymerase chain reaction);

M.V. Soloviev, M.V. Firsova: diagnostic and therapeutic measures in the patients included in the study, monitoring of the disease and treatment response;

A.M. Kovrigina, A.A. Sherstnev: histological and immunohistochemistry studies, participation in the analysis of the results;

I.V. Gal'tseva: research design development, organization and performance of the laboratory part of the study (immunophenotyping);

Yu.O. Davydova: laboratory part of the study (immunophenotyping);

S.M. Kulikov: statistical analysis, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.А. Макунина / E.A. Makunina: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

В.Л. Сурин / V.L. Surin: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

М.В. Соловьев / M.V. Soloviev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

М.В. Фирсова / M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

А.А. Шерстнев / A.A. Sherstnev: <https://orcid.org/0000-0002-1597-4591>

И.В. Гальцева / I.V. Gal'tseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74



Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности

К.А. Сычевская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Н.В. Рисинская, Р.Р. Абдурашидова, З.Т. Саракаева, А.У. Магомедова, А.Б. Судариков, С.К. Кравченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Ксения Андреевна Сычевская sychevskaya-ka@yandex.ru

Введение. Изучение генетических предикторов течения неходжкинских лимфом является одним из актуальных направлений онкогематологии. Крайне интересным представляется поиск значимых маркеров, отражающих важнейшие этапы патогенеза опухоли. Одну из ключевых ролей в развитии нестабильности генома играют дефекты систем репарации. Нарушения микросателлитных повторов по типу микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI), в частности aberrаций микросателлитных тетра-нуклеотидных повторов (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, EMAS), характерны для дефицита системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Анализ микросателлитного профиля также позволяет детектировать потерю гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH). Феномен LOH является интегральным отражением нестабильности генома.

Цель исследования – анализ значения MSI, в частности EMAS, и LOH при фолликулярной лимфоме (ФЛ), диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности (ВКЛВСЗ).

Материалы и методы. Исследование было выполнено методом мультиплексной полимеразной цепной реакции и последующего фрагментного анализа с использованием диагностических панелей COrDIS Plus и COrDIS MSI у 85 пациентов с ФЛ, у 32 пациентов с ДВККЛ и у 37 пациентов с ВКЛВСЗ.

Результаты. В общей группе ФЛ частота LOH составила 40/81 (49,4 %), MSI – 10/82 (12,2 %), EMAS – 15/81 (18,5 %). В группе ВКЛВСЗ частота LOH составила 21/31 (67,8 %), MSI – 11/37 (29,7 %), EMAS – 13/31 (41,9 %). В группе ДВККЛ частота LOH составила 18/29 (62,0 %), MSI – 5/32 (15,6 %), EMAS – 14/32 (43,8 %). При рассмотрении морфологических типов ФЛ было отмечено, что более высокая частота генетических aberrаций была характерна для лимфом с морфологией, соответствующей более агрессивным формам ($p < 0,05$).

Исследование LOH позволяет выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом ФЛ и ВКЛВСЗ. Анализ EMAS позволяет дополнительно выявить в когорте LOH+ больных с низкой бессобытийной выживаемостью.

Заключение. LOH и EMAS обладают прогностическим значением при ФЛ и ВКЛВСЗ. При ДВККЛ ассоциации LOH и EMAS с выживаемостью не отмечено. Изменения мононуклеотидных повторов при ФЛ, ДВККЛ и ВКЛВСЗ не соответствовали феномену MSI-H (высокий уровень MSI), характерному для синдрома Линча и подобных ему опухолей. По этой причине нельзя ожидать воспроизведения клинических следствий MSI-H в случае солидных новообразований, в частности эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек, при лимфомах исключительно на основании выявления aberrаций микросателлитов.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, нестабильность генома, короткие tandemные повторы, микросателлитная нестабильность, aberrации микросателлитных тетра-нуклеотидных повторов, потеря гетерозиготности

Для цитирования: Сычевская К.А., Мисюрина А.Е., Никулина Е.Е. и др. Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности. Онкогематология 2022; 17(2):60–74. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.

Analysis of microsatellite aberrations and loss of heterozygosity in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma patients

K.A. Sychevskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, N.V. Risinskaya, R.R. Abdurashidova, Z.T. Sarakaeva, A.U. Magomedova, A.B. Sudarikov, S.K. Kravchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Kseniia Andreevna Sychevskaya sychevskaya-ka@yandex.ru

Background. The study of genetic predictors of non-Hodgkin's lymphomas prognosis is one of the most relevant areas of oncohematology. It is extremely interesting to search for integral markers that reflect the most important stages of tumor pathogenesis. DNA repair system plays one of the key roles in genomic instability. Aberrations of microsatellite repeats such as microsatellite instability (MSI), in particular elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST) is characteristic for mismatch repair system and loss of heterozygosity (LOH) is an integral feature of genomic instability.

Objective. Analysis of MSI, EMAST, LOH significance in follicular lymphoma (FL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) patients.

Materials and methods. The study was performed by multiplex PCR and fragment analysis with diagnostic panels COrDIS Plus and COrDIS MSI in 85 FL patients, 32 DLBCL patients, and 37 HGBL patients.

Results. The frequency of LOH in the general FL group was 40/81 (49.4 %), MSI – 10/82 (12.2 %), EMAST – 15/81 (18.5 %). The frequency of LOH in the HGBL group was 21/31 (67.8 %), MSI – 11/37 (29.7 %), EMAST – 13/31 (41.9 %). The frequency of LOH in the DLBCL group was 18/29 (62.0 %), MSI – 5/32 (15.6 %), EMAST – 14/32 (43.8 %). When considering the morphological types of FL, it was noted that a higher frequency of genetic aberrations was characteristic of lymphomas with a more aggressive morphology ($p < 0.05$).

LOH identifies FL and HGBL patients with an unfavorable prognosis. The EMAST analysis allows identifying additional patients in the LOH+ cohort with early events and low EFS.

Conclusion. LOH and EMAST have a prognostic value for FL and HGBL. No associations of LOH and EMAST with the survival were observed in DLBCL. Changes in mononucleotide repeats in FL, DLBCL and HGBL did not correspond to the MSI-H characteristic of solid tumors. For this reason, the clinical consequences of MSI-H in solid neoplasms, in particular the efficacy of immune checkpoint inhibitors, in lymphomas cannot be expected to be replicated solely on the basis of microsatellite aberrations detection.

Key words: follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma, genetic instability, short tandem repeats, microsatellite instability, elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, loss of heterozygosity

For citation: Sychevskaya K.A., Misyurina A.E., Nikulina E.E. et al. Analysis of microsatellite aberrations and loss of heterozygosity in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):60–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.

Введение

Изучение генетических и эпигенетических предикторов течения неходжкинских лимфом (НХЛ) представляет собой одно из актуальных направлений фундаментальной и практической онкогематологии. В настоящее время известен целый ряд генов, мутации в которых обладают онкогенным потенциалом. В контексте возрастающей доступности секвенирования полного генома, методики секвенирования нового поколения, возможностей определения профиля экспрессии их перечень непрерывно пополняется. Несомненно, успехи молекулярной лабораторной диагностики позволили существенно расширить понимание патогенеза лимфом. Однако реальность такова, что максимальной предсказательной или дифференциально-диагностической ценностью, по данным последних исследований, обладают не отдельные «ключевые» гены, а совокупности взаимодействия десятков или сотен вариантов мутированных или эпигенетически модифицированных генов, что делает затруднительным применение основанных на них моделей и алгоритмов

терапии в клинической практике. Таким образом, на настоящий момент все еще не существует инструмента точного прогнозирования течения заболевания на первичном этапе и иницирующая терапия НХЛ во многом остается эмпирической.

Поэтому крайне актуальным представляется поиск интегральных маркеров, отражающих важнейшие результирующие этапы патогенеза опухоли. Известно, что нестабильность генома связана с возникновением и развитием заболевания, а также с эволюцией опухолевых клонов. Проявления геномной нестабильности крайне вариативны и могут включать нарушения от уровня хромосом до изменения единичных нуклеотидов. Тем не менее закономерности появления и сохранения мутаций универсальны и определяются несколькими основными механизмами. Одну из ключевых ролей в феномене нестабильности генома играют системы репарации.

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) отражает дисфункцию системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch

gerair, MMR) и проявляется в увеличении процента точечных мутаций генома и, в частности, мутаций коротких tandemных повторов, или микросателлитов [1]. Патогенетические следствия MSI хорошо известны на примере наследственного рака толстой кишки или синдрома Линча, который является классической моделью MSI-положительных опухолей [2]. Увеличение процента точечных мутаций нуклеотидов в экзонах и мутаций изменения рамки считывания вследствие aberrаций микросателлитных повторов приводит к появлению опухолевых неоантигенов, обладающих иммуногенной активностью [3]. По этой причине в случаях MSI-положительных опухолей развита реактивная Т-клеточная инфильтрация опухолевой ткани, выражен противоопухолевый ответ и осуществляется контроль местной инвазии и отдаленных метастазов. В то же время нарушение системы репарации приводит к блокаде апоптоза, инициированного повреждением ДНК, что обуславливает неэффективность стандартных цитотоксических агентов в терапии подобных типов рака [4]. В настоящее время терапией выбора MSI-положительных опухолей считается применение ингибиторов иммунных контрольных точек, которые, с одной стороны, позволяют обойти неактивный апоптотический каскад, с другой – выгодно используют характерные особенности противоопухолевого иммунитета [5].

Описанные особенности характерны для классического варианта MSI, а именно MSI-H (высокого уровня MSI), согласно определению Bethesda [6]. Стоит отметить, что для MSI-H в большей степени специфичны aberrации мононуклеотидных повторов, что нашло отражение в более поздней модификации диагностической панели локусов Bethesda. Частный вариант MSI, известный как E-MSI (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, aberrации микросателлитных тетрануклеотидных повторов), отражает другую сторону патогенеза опухоли [7]. Для E-MSI-положительного рака характерна ассоциация с хроническим воспалением, агрессивное течение опухоли и неблагоприятный прогноз для больного [8]. Впервые феномен E-MSI был описан для случаев колоректального рака, однако впоследствии показано, что подобные генетические нарушения имеют более широкое распространение среди онкологических и неопухолевых заболеваний. Близким по патогенезу и прогностическому значению к E-MSI является феномен MSI-L (низкий уровень MSI), согласно определению Bethesda, что отражает общность механизмов повреждения микросателлитов с длиной мономера от 2 нуклеотидов [6, 9].

Идентифицируемые в лабораторной практике aberrации микросателлитных повторов не только возникают при их нестабильности, но и позволяют исследовать феномен потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH). Патогенез LOH в большей степени гетерогенен и обусловлен как нарушениями карิโอ-

па, следовательно, митоза, митотического кроссинговера, явлением однородительской дисомии, а также нарушениями систем репарации, в частности системы негомологичного соединения концов (NHEJ) [10, 11]. Тем не менее наличие LOH является интегральным показателем нестабильности генома, а также заслуживает внимания по причине строгой ассоциации с хромосомными регионами, что может указывать на более частные пути патогенеза и вовлечение потенциальных генов-супрессоров опухоли.

Изложенное указывает на то, что анализ MSI, в частности E-MSI, и LOH как перспективных универсальных маркеров опухоли актуален и может предоставить новые сведения относительно патогенеза онкогематологических заболеваний. В настоящее время лимфомы, в частности группа В-клеточных НХЛ, остаются малоизученными с позиций возможного значения aberrаций микросателлитов. Проведенные ранее исследования не предоставили достаточного количества данных о характере нестабильности микросателлитных повторов при лимфомах и, следовательно, о возможности сопоставления с относительно полно разработанной феноменологией MSI- и E-MSI-положительных солидных опухолей [12–16]. Кроме этого, остается неясной взаимосвязь лабораторных и клинических показателей, а также ассоциация MSI, в частности E-MSI, и LOH с выживаемостью пациентов.

Цель исследования – детальный анализ особенностей и прогностического значения MSI, в частности E-MSI, и LOH при НХЛ на примере фолликулярной лимфомы (ФЛ), диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), и В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности (ВКЛВСЗ).

Материалы и методы

В исследование были включены 85 пациентов с ФЛ (27 случаев – 1–2-го морфологического типов, 25 случаев – типа 3А, 33 случая – типа 3В и трансформации в ДВККЛ), 32 пациента с ДВККЛ, 37 пациентов с ВКЛВСЗ. Все больные наблюдались в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов НМИЦ гематологии с 2010 по 2020 г. Всеми пациентами было дано добровольное согласие на участие в исследовании.

Анализ профиля микросателлитных маркеров проводили в материале биоптатов опухолевого лимфатического узла (в замороженном материале или в материале срезов с парафиновых блоков) или аспирата костного мозга при поражении лимфомой, доказанном гистологически и определением В-клеточной клональности по перестройкам генов иммуноглобулинов. В качестве контрольного образца здоровой ткани были использованы лейкоциты периферической крови или аспират костного мозга в дебюте без вовлечения или после санации, что было доказано путем исключения В-клеточной клональности.

Выделение ДНК из замороженного материала и парафиновых блоков проводили описанным ранее способом [17, 18]. Определение концентрации раствора ДНК выполняли на флуориметре Qubit 4,0 (Thermo Fisher Scientific, США).

В-клеточную клональность определяли по перестройкам генов тяжелых цепей *IGH* (VH–JH–FR1/FR2/FR3/DH–JH), легкой цепи к *IGK* (Vk–Jk/Vk–KDE/IntronRSS–KDE) с последующим фрагментным анализом продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с протоколом BIOMED-2 [19]. Условия ПЦР соответствовали изложенным ранее [20].

Исследование MSI выполняли с использованием диагностических панелей COgDIS Plus и COgDIS MSI (Гордиз, Россия), в которые включены 19 тетрауклеотидных маркеров, локусы амелогенина X и Y и 5 мононуклеотидных маркеров. Состав реакционной смеси соответствовал рекомендациям производителя. В каждую реакцию было внесено не менее 10 нг ДНК. Условия ПЦР COgDIS Plus были следующими: 94 °C (3 мин); 4 цикла: 98 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 6 циклов: 94 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 18 циклов: 90 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (75 с); 68 °C (10 мин). Условия ПЦР COgDIS MSI были следующими: 95 °C (2 мин); 28 циклов: 95 °C (10 с), 58 °C (30 с), 72 °C (30 с); 68 °C (10 мин). Амплификацию проводили на автоматическом термоциклере DNAEngine (Bio-Rad, США). Последующий фрагментный анализ был выполнен на генетическом анализаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия).

Выявленные изменения микросателлитного профиля в сравнении с контрольным образцом были классифицированы следующим образом: EMAST – появление нового аллеля тетрауклеотидного локуса; LOH – аллельный дисбаланс, т.е. изменение интенсивности флуоресценции продукта одного из аллелей при их гетерозиготном наследовании более чем на 50 % по сравнению со вторым аллелем; monoMSI – аберрации мононуклеотидных локусов, которые в силу квазимономорфного характера маркеров было невозможно дифференцировать между истинной нестабильностью и LOH. Предложенный вариант интерпретации результатов и сокращения, в частности monoMSI, использованы авторами в рамках настоящего исследования в целях выделения особенностей выявленных вариантов аберраций микросателлитных локусов, в дальнейшем подробно рассмотренных в разделе «Обсуждение».

Для статистического анализа использовали программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Statistica 13.0 (StatSoft, Россия). Сравнение выборок проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона при анализе таблиц сопряженности. Анализ выживаемости был выполнен методом Каплана–Майера и с использованием регрессионной модели Кокса. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частот изменений микросателлитных локусов при ФЛ, ДВККЛ, ВКЛВСЗ. В общей группе ФЛ частота LOH составила 40/81 (49,4 %), monoMSI – 10/82 (12,2 %), EMAST – 15/81 (18,5 %). Феномен LOH у 20 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 8 – по 2, у 6 – по 3, у 3 – по 4, у 3 – по 5. Феномен MSI у 7 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 3 – по 2. Феномен EMAST у 9 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 5 – по 2, у 1 – по 3. Наблюдалась значимая ассоциация количества измененных микросателлитных маркеров по типу LOH и морфологического типа ФЛ ($\chi^2 = 20,9$; $df = 10$; $p = 0,02$), а именно большее количество аберраций оказалось характерно для более агрессивных форм ФЛ. Подобная же тенденция была выявлена и при анализе EMAST, однако она не достигла статистической значимости ($\chi^2 = 8,4$; $df = 6$; $p = 0,2$).

Изменения микросателлитов различной хромосомной локализации встречались со средней частотой 6,4 (0–14,3) % для LOH, 3 (0–8,9) % для monoMSI, 1,2 (0–5,1) % для EMAST, однако только в случае monoMSI частота изменений локуса BAT-25 значимо превышала частоту мутаций других маркеров (табл. 1). Таким образом, можно сделать вывод о том, что для ФЛ не характерно преимущественное вовлечение определенных хромосомных регионов при нестабильности микросателлитных локусов.

Ассоциации частоты LOH, monoMSI, EMAST с возрастом, стадией по классификации Ann Arbor, Международным прогностическим индексом фолликулярной лимфомы FLIPI, повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкомизацией, моноклональной секрецией, В-симптомами, поражением костного мозга не отмечено.

Изменение микросателлитов по типу LOH оказалось в большей степени характерно для ФЛ морфологического типа 3В и для вариантов ФЛ с трансформацией в ДВККЛ, а также было ассоциировано с наличием крупных конгломератов лимфатического узла (>6 см, или bulky), в первую очередь паховой и внутригрудной локализации. Частота LOH была ниже в группе с экстранодальным поражением, под которым мы подразумевали вовлечение органов и тканей нелимфатической системы (табл. 2).

Феномен EMAST несколько чаще встречался в группах ФЛ морфологического типа 3В и трансформации, а также в группе double-hit ФЛ, однако различия не достигали статистической значимости (см. табл. 2).

Для случаев с аберрациями мононуклеотидных маркеров не отмечено связи ни с одним из рассматриваемых морфологических и клинических параметров.

В группе ВКЛВСЗ частота LOH составила 21/31 (67,8 %), monoMSI – 11/37 (29,7 %), EMAST – 13/31 (41,9 %). Феномен LOH у 7 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 5 – по 2, у 4 – по 3, у 1 – по 4, у 2 – по 5, у 1 – по 6, у 1 – по 7. Феномен monoMSI у 10 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 1 – по 2. Феномен

Таблица 1. Показатели LOH, топоMSI, EMAST по отдельным локусам при ФЛ, ВКЛВСЗ и ДВККЛ, %

Table 1. LOH, monoMSI, EMAST frequencies for individual loci in FL, DLBCL and HGBL, %

Локус Locus	ФЛ FL		ВКЛВСЗ HGBL		ДВККЛ DLBCL	
	LOH+	EMAST+	LOH+	EMAST+	LOH+	EMAST+
D1S1656*	8,1	1,3	15,4	0	11,1	10,3
D2S441	5,3	0	3,8	0	12,5	0
D3S1358	5,8	0	16,7	0	13,0	0
D5S818	6,7	1,4	0	4,8	4,5	7,7
D7S820	4,9	1,3	4,0	0	7,4	3,2
D8S1179**	0	3,9	13,6	3,3	0	3,2
D10S1248**	5,3	2,9	23,8	11,5	17,6	0
D12S391	5,8	1,3	16,7	6,5	6,9	0
D13S317	1,8	0	7,7	6,5	10,7	3,1
D16S539	6,6	1,3	9,5	3,3	16,7	0
D18S51**	11,9	1,3	20,8	0	35,7	6,3
D21S11	4,8	2,6	7,4	6,5	0	3,1
D22S1045	1,8	0	7,1	0	10,5	0
CSF1PO*	5,6	0	0	8,7	0	7,1
FGA*	7,6	0	15,4	3,2	4,2	9,7
SE33	14,3	5,1	12,0	13,8	21,4	10,3
TH01	5	0	8,0	0	3,8	3,1
TPOX	11,1	0	5,9	0	16,0	0
VWA	13,5	1,8	17,6	4,2	5,9	7,4
Амелогенин X Amelogenin X	0	0	0	0	0	0
Амелогенин Y** Amelogenin Y**	8,8	0	47,1	0	30,0	0
<i>p</i>	Незначимо Not significant	Незначимо Not significant	<0,05	Незначимо Not significant	<0,05	Незначимо Not significant
Локус Locus	моноMSI+		моноMSI+		моноMSI+	
BAT-25	8,9		11,4		17,1	
BAT-26	1,3		3,2		0	
NR-21	3,8		8,1		0	
NR-24***	0		5,6		0	
NR-27	1,3		5,4		2,9	
<i>p</i>	<0,05		Незначимо Not significant		<0,05	

*Значимые различия в частоте EMAST между нозологическими группами ($p < 0,05$). **Значимые различия в частоте LOH между нозологическими группами ($p < 0,05$). ***Значимые различия в частоте топоMSI между нозологическими группами ($p < 0,05$).

Примечание. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 1–6: LOH – потеря гетерозиготности; MSI – микросателлитная нестабильность; топоMSI – микросателлитная нестабильность мононуклеотидных локусов; EMAST – абберации микросателлитных тетраплектидных повторов; ФЛ – фолликулярная лимфома; ВКЛВСЗ – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности; ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

*Significant differences in the EMAST frequency between nosological groups ($p < 0.05$). **Significant differences in the LOH frequency between nosological groups ($p < 0.05$). ***Significant differences in the monoMSI frequency between nosological groups ($p < 0.05$).

Note. Here in tables 2, 3 and Fig. 1–6: LOH – loss of heterozygosity; MSI – microsatellite instability; monoMSI – microsatellite instability of mononucleotide loci; EMAST – elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats; FL – follicular lymphoma; HGBL – high-grade B-cell lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma.

Таблица 2. Клинико-лабораторные ассоциации между LOH, моноMSI, EMASТ при ФЛ, ВКЛВС3 и ДВККЛ

Table 2. Clinical and laboratory associations between LOH, monoMSI, EMASТ in FL, HGBL and DLBCL

Параметр Parameter	LOH-, n (%)	LOH+, n (%)	p	monoMSI-, n (%)	monoMSI+, n (%)	p	EMASТ-, n (%)	EMASТ+, n (%)	p
ФЛ FL									
Морфологический тип: Morphological type:									
1–2	16 (59,3)	11 (40,7)	0,01	24 (92,3)	2 (7,7)	0,45	23 (85,2)	4 (14,8)	0,10
3A	16 (66,7)	8 (33,3)		21 (84,0)	4 (16,0)		22 (91,7)	2 (8,3)	
3B и трансформация 3B and transformation	9 (30,0)	21 (70,0)		25 (80,7)	6 (19,3)		21 (70,0)	9 (30,0)	
Генетика double-hit: Double-hit genetics:									
нет no	18 (46,2)	21 (53,8)	0,83	32 (84,2)	6 (15,8)	0,38	33 (84,6)	6 (15,4)	0,29
есть yes	5 (50,0)	5 (50,0)		8 (72,7)	3 (27,3)		7 (70,0)	3 (30,0)	
Наличие конгломератов лимфатических узлов: Lymph nodes conglomerates:									
нет no	16 (66,7)	8 (33,3)	0,04	23 (85,2)	4 (14,8)	0,97	21 (87,5)	3 (12,5)	0,42
есть yes	23 (41,8)	32 (58,2)		45 (84,9)	8 (15,1)		44 (80,0)	11 (20,0)	
Наличие конгломератов лимфатических узлов вну- тригрудной локализации: Intrathoracic localization lymph nodes conglomerates:									
нет no	38 (52,1)	35 (47,9)	0,04	63 (85,1)	11 (14,9)	0,4	59 (80,8)	14 (19,2)	0,33
есть yes	0	4 (100)		4 (100)	0		4 (100)	0	
Наличие конгломератов лимфатических узлов паховой локализации: Inguinal localization lymph nodes conglomerates:									
нет no	38 (51,4)	36 (48,6)	0,1	64 (85,3)	11 (14,7)	0,75	60 (81,1)	14 (18,9)	0,28
есть yes	1 (20,0)	4 (80,0)		4 (80,0)	1 (20,0)		5 (100)	0	
Экстранодальное поражение: Extranodal lesion:									
нет no	19 (43,2)	25 (56,8)	0,11	37 (82,2)	8 (17,8)	0,4	34 (77,3)	10 (22,7)	0,3
есть yes	22 (61,1)	14 (38,9)		32 (88,9)	4 (11,1)		31 (86,1)	5 (13,9)	
ВКЛВС3 HGBL									
Поражение костного мозга: Bone marrow involvement:									
нет no	5 (33,3)	10 (66,7)	0,9	10 (55,6)	8 (44,4)	0,05	8 (53,3)	7 (46,7)	0,6
есть yes	5 (31,3)	11 (68,7)		16 (84,2)	3 (15,8)		10 (62,5)	6 (37,5)	
Моноклональная секреция: Monoclonal secretion:									
нет no	4 (19,0)	17 (81,0)	0,12	20 (80,0)	5 (20,0)	0,05	12 (57,1)	9 (42,9)	0,24
есть yes	3 (50,0)	3 (50,0)		3 (42,9)	4 (57,1)		5 (83,3)	1 (16,7)	

Параметр Parameter	LOH-, n (%)	LOH+, n (%)	p	monoMSI-, n (%)	monoMSI+, n (%)	p	EMAST-, n (%)	EMAST+, n (%)	p
Поражение центральной нервной системы в дебюте: Initial central nervous system involvement:									
нет no	5 (20,0)	20 (80,0)	0,001	24 (77,4)	7 (22,6)	0,08	16 (64)	9 (36,0)	0,36
есть yes	4 (80,0)	1 (20,0)		2 (40,0)	3 (60,0)		2 (40,0)	3 (60,0)	
ДВККЛ DLBCL									
Тип ДВККЛ: DLBCL type:									
non-GCB	7 (29,2)	17 (70,8)	0,03	23 (85,2)	4 (14,8)	0,7	16 (59,3)	11 (40,7)	0,43
GCB	4 (80,0)	1 (20,0)		4 (80,0)	1 (20,0)		2 (40,0)	3 (60,0)	

Примечание. GCB – с фенотипом В-клеток герминального центра.
Note. GCB – germinal center B-cell-like.

EMAST у 8 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 3 – по 2, у 1 – по 3, у 1 – по 4.

Примеры генетических нарушений по типу EMAST и LOH у одного из больных ФЛ представлены на рис. 1.

Изменения микросателлитов различной хромосомной локализации встречались со средней частотой 12 (0–47,1) % для LOH, 6,7 (3,2–11,4) % для monoMSI, 3,4 (0–13,8) % для EMAST (см. табл. 1). Только в случае LOH частота делеций локуса амелогенина Y значительно превышала частоту мутаций других маркеров. Среди других маркеров с высокой частотой LOH можно отметить локусы хромосомы 10 и 18 (>20 %), однако различия этих частот не были статистически значимы. В отношении

monoMSI и EMAST преимущественное вовлечение определенных хромосомных регионов при ВКЛВС3 не выявлено.

Ассоциации частоты LOH, monoMSI, EMAST с возрастом, стадией по классификации Ann Arbor, Международным прогностическим индексом IPI, повышением уровня ЛДГ, В-симптомами, генотипом double-hit, морфологией ВКЛВС3/ДВККЛ не отмечено.

Изменение микросателлитов по типу LOH оказалось не характерно для больных с вовлечением центральной нервной системы в дебюте заболевания, однако в этой группе пациентов чаще встречались aberrации мононуклеотидных маркеров, несмотря на отсутствие статистической значимости. Также частота monoMSI была значимо выше при наличии поражения костного мозга и моноклональной секреции (см. табл. 2).

Для случаев EMAST не отмечено связи ни с одним из рассматриваемых морфологических и клинических параметров.

В группе ДВККЛ частота LOH составила 18/29 (62,0 %), monoMSI – 5/32 (15,6 %), EMAST – 14/32 (43,8 %). Феномен LOH у 5 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 3 – по 2, у 4 – по 3, у 4 – по 4, у 1 – по 5, у 1 – по 6. Феномен MSI у 3 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 2 – по 2. Феномен EMAST у 12 пациентов был отмечен по 1 маркеру, у 1 – по 2, у 1 – по 3.

Изменения микросателлитов различной хромосомной локализации встречались со средней частотой 10,9 (0–35,7) % для LOH, 4,0 (0–17,1) % для monoMSI, 3,6 (0–10,3) % для EMAST (см. табл. 1). В случае LOH частоты aberrаций локуса D18S51 и локуса BAT-25 в случае monoMSI были выше, чем частоты мутаций других маркеров. В отношении EMAST преимущественное вовлечение определенных хромосомных регионов при ДВККЛ не выявлено.

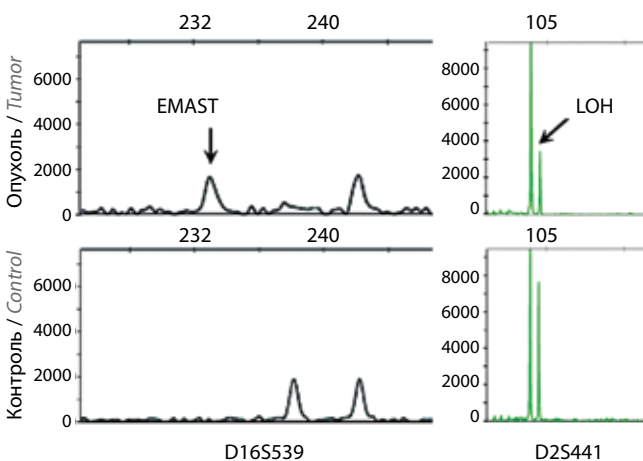


Рис. 1. Примеры генетических нарушений по типу EMAST и LOH. По оси абсцисс указана длина ПЦР-продукта, пар нуклеотидов; по оси ординат – интенсивность флуоресценции ПЦР-продукта. ПЦР – полимеразная цепная реакция

Fig. 1. Examples of EMAST and LOH patterns. The X axis indicates the length of the PCR product, bp; the Y axis indicates the fluorescence intensity of the PCR product. PCR – polymerase chain reaction

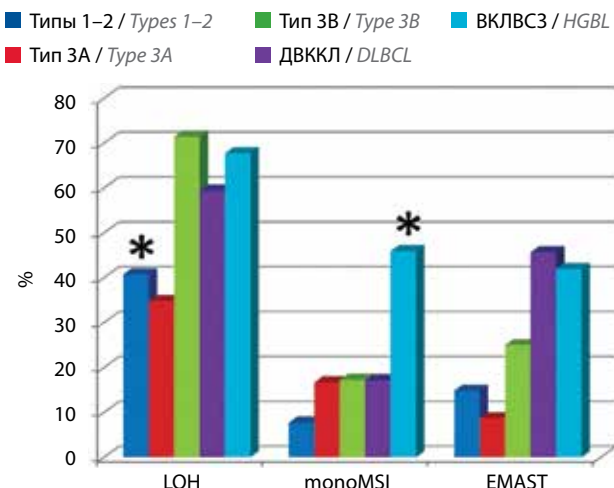


Рис. 2. Частоты LOH, monoMSI, EMAS при ФЛ различных морфологических типов, ДВККЛ и ВКЛВС3. Звездочкой отмечены статистически значимые при $p < 0,05$ различия внутри групп
Fig. 2. Frequencies of LOH, monoMSI, EMAS in FL of various morphological types, DLBCL, and HGBL. An asterisk marks statistically significant differences within the groups with $p < 0.05$

Ассоциации частоты LOH, monoMSI, EMAS с возрастом, стадией по классификации Ann Arbor, Международным прогностическим индексом IPI, повышением уровня ЛДГ не отмечено.

Изменение микросателлитов по типу LOH оказалось в большей степени характерно для варианта ДВККЛ non-GCB (germinal center B-cell-like), значимых различий между non-GCB и GCB ДВККЛ для случаев EMAS и monoMSI не отмечено (см. табл. 2).

Частота LOH была сравнима между 3 нозологическими формами, однако при изолированном рассмотрении морфологических типов ФЛ выявлено, что частоте LOH при ДВККЛ и ВКЛВС3 соответствовала только частота aberrаций при ФЛ типа 3B и трансформации, в то время как в случае цитологических типов 1–2 и 3A частота LOH была значимо ниже ($p < 0,05$) (рис. 2). Максимальная частота monoMSI отмечена при ВКЛВС3, при прочих нозологических формах она была существенно меньше. Максимальная частота EMAS выявлена при ДВККЛ и ВКЛВС3, минимальная – при ФЛ цитологических типов 1–2 и 3A (см. рис. 2). Частота EMAS при ФЛ типа 3B и трансформации занимала промежуточное значение между ними, однако без статистически значимых различий (см. рис. 2).

В целом частоты LOH, monoMSI, EMAS отдельных микросателлитных локусов при 3 нозологических формах были сопоставимы друг с другом, за исключением нескольких статистически значимых различий при $p < 0,05$, что отражено в табл. 1. Так, частота LOH по локусу D18S51 была существенно выше в случае ДВККЛ, а частота делеций локуса амелогенина Y – в случае ВКЛВС3. При ФЛ и ДВККЛ не отмечено aberrаций локуса NR-24 в отличие от ВКЛВС3. Феномен EMAS по локусам D1S1656, CSF1PO, FGA практически не встречался при ФЛ, но присутствовал при ДВККЛ и отчасти при ВКЛВС3.

Анализ эффективности терапии в зависимости от статуса LOH, monoMSI, EMAS. Наличие или отсутствие различных вариантов aberrаций микросателлитов не было ассоциировано с результатом терапии 1-й линии. Однако частота наступления событий (рецидивов/прогрессирования заболевания) оказалась значимо выше в группе LOH+ (60 % против 40 %; $\chi^2 = 3,6$; $df = 1$; $p = 0,05$) в общей группе ФЛ.

При изолированном анализе морфологических типов ФЛ было показано, что указанные зависимости не воспроизводятся в группе морфологических типов 1–2 и типа 3B ФЛ. Однако для типа 3A была подтверждена связь LOH+ с вероятностью наступления событий (58 % против 8 %; $\chi^2 = 6,75$; $df = 1$; $p = 0,009$).

Достоверных различий в показателях общей выживаемости (ОВ) в зависимости от статуса LOH в общей группе не получено, однако наблюдалась тенденция к увеличению ОВ без наличия LOH (5-летняя ОВ в группе LOH– составила 78 % против 60 % в группе LOH+). Более высокая ОВ также оказалась ассоциирована с отсутствием aberrаций по типу monoMSI (\log -rank-тест, $p = 0,02$; 5-летняя ОВ 71 % против 38 %) и EMAS (\log -rank-тест, $p = 0,09$; 5-летняя ОВ 73 % против 62 %).

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась значимо ниже при наличии LOH (\log -rank-тест, $p = 0,01$; 5-летняя БСВ 65 % против 30 %) (рис. 3). Подобная же зависимость была выявлена в случае наличия EMAS (\log -rank-тест, $p = 0,02$; 5-летняя БСВ 51 % против 26 %) (см. рис. 3), в то время как наличие aberrаций monoMSI не влияло на выживаемость пациентов.

При изолированном анализе морфологических типов ФЛ было показано, что указанные зависимости не воспроизводятся в группе морфологических типов 1–2. Таким образом, для индолентной ФЛ ассоциации различных типов aberrаций микросателлитов с прогнозом заболевания не обнаружено.

В группе ФЛ типа 3A наличие LOH было значимо ассоциировано со снижением ОВ (\log -rank-тест, $p = 0,04$; 5-летняя ОВ 85 % против 45 %) и БСВ (\log -rank-тест, $p = 0,01$; 5-летняя БСВ 70 % против 16 %). Также наличие EMAS оказалось неблагоприятным фактором прогноза пациентов по ОВ (\log -rank-тест, $p = 0,03$; 5-летняя ОВ 78 % против 0 %) и БСВ (\log -rank-тест, $p = 0,05$; 5-летняя БСВ 52 % против 0 %). Данные не иллюстрированы. Показательно, что ни один пациент с ФЛ типа 3A с наличием EMAS не пережил 2,5 года с момента начала заболевания.

В группе ФЛ типа 3B и трансформации в ДВККЛ ассоциация наличия LOH с более низкой ОВ была выражена менее ярко и не достигла статистической значимости (\log -rank-тест, $p = 0,2$; 5-летняя ОВ 56 % против 44 %), в то время как влияние EMAS на ОВ не отмечено вовсе. БСВ в группе ФЛ типа 3B оказалась сопоставима в группах с наличием и отсутствием различных вариантов aberrаций микросателлитных повторов.

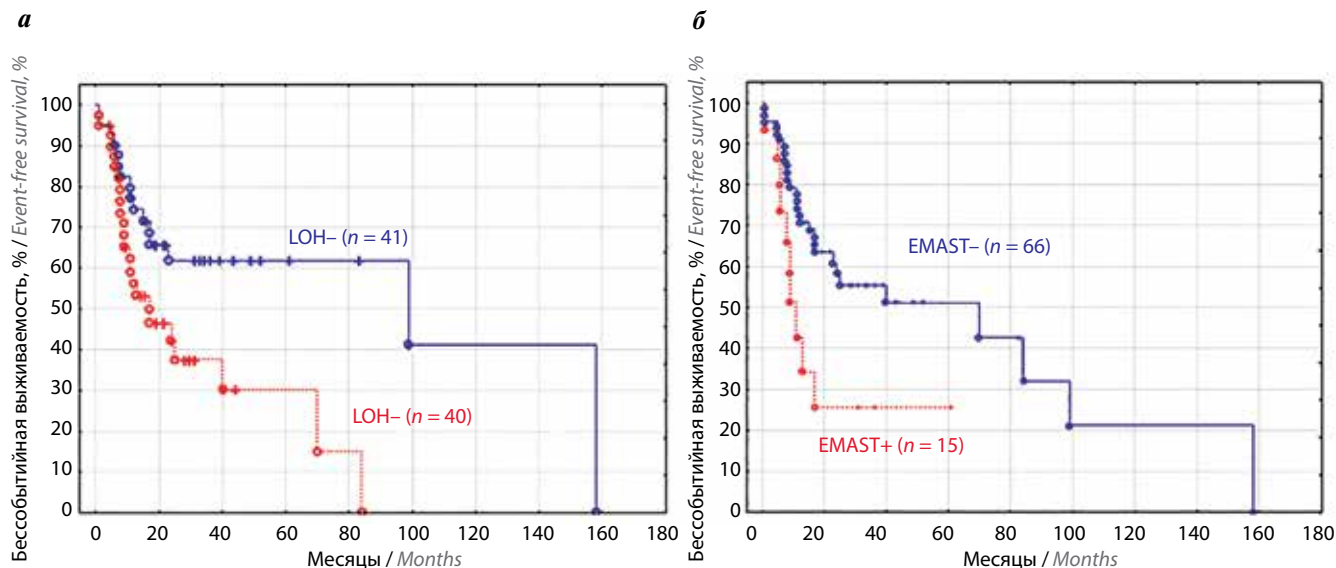


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с ФЛ в зависимости от статуса LOH (а) и EMAST (б)
Fig. 3. Event-free survival of FL patients depending on LOH (a) and EMAST (б) status

Группы LOH+ и LOH– были не полностью сбалансированы по вариантам проводимой терапии 1-й линии, а именно частота проведения высокодозной блоковой терапии оказалась значимо выше ($\chi^2 = 12,5$; $df = 5$; $p = 0,03$) в группе наличия LOH, преимущественно за счет случаев ЗВ и трансформации в ДВККЛ.

Таким образом, выделено несколько факторов, потенциально оказывающих влияние на прогноз выживаемости, что потребовало проведения многофакторного анализа, а именно анализа регрессионной модели Кокса. В общей выборке ФЛ оценивалась ассоциация с БСВ следующих факторов: морфологического типа (1–2 типы против ФЛ более высоких градаций), варианта терапии (высокодозная блоковая терапия против курсов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и CHOP-like), LOH (наличие против отсутствия аберраций), EMAST (наличие против отсутствия аберраций).

При анализе регрессионной модели Кокса было показано, что морфологические типы 1–2 ФЛ ассоциированы с более высокой БСВ, в то время как наличие LOH и EMAST является независимым фактором неблагоприятного прогноза (табл. 3). При анализе выживаемости методом Каплана–Майера ранее было показано, что наиболее ярко значение LOH и EMAST выражено для ФЛ типа 3А.

Большая часть пациентов с ВКЛВСЗ (60 %) получали лечение по протоколам блоковой терапии (m-NHL-BFM-90, ЛБ-М-04), 35 % – R-DA-EPOCH, 5 % – R-CHOP. Наличие LOH оказалось ассоциировано с прогрессированием заболевания на фоне индукционной терапии ВКЛВСЗ ($\chi^2 = 3,6$; $df = 1$; $p = 0,05$) в общей выборке пациентов. Кроме этого, частота событий (рецидивов/прогрессирования) в группе LOH+ была несколько выше, чем в группе LOH–

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа влияния LOH и EMAST на бессобытийную выживаемость при ФЛ

Table 3. Results of Cox analysis of LOH and EMAST effect on event-free survival in FL patients

Параметр Parameter	HR	CI	p
Морфологический тип Morphological type			
Типы 1–2 Types 1–2	0,37	0,16–0,86	0,02
Типы 3А и 3В с трансформацией в ДВККЛ Types 3A and 3B with transformation to DLBCL	Контрольная группа Control group		
Терапия Therapy			
Высокодозная блоковая терапия High-dose blocks therapy	0,73	0,24–2,2	0,57
Курсы R-CHOP и CHOP-like R-CHOP и CHOP-like courses	Контрольная группа Control group		
LOH			
LOH+	2,3	1,15–4,6	0,02
LOH–	Контрольная группа Control group		
EMAST			
EMAST+	2,17	1,01–4,7	0,05
EMAST–	Контрольная группа Control group		

(84 % против 56 %), однако данные различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,9$; $df = 1$; $p = 0,08$).

Феномены MSI и EMAST не были связаны с изменением ОВ и БСВ, в то время как наличие LOH оказалось ассоциировано со снижением ОВ (*log-rank-тест*, $p = 0,2$; 5-летняя ОВ 89 % против 63 %) и БСВ (*log-rank-тест*; $p = 0,017$; 5-летняя БСВ 58 % против 38 %) (рис. 4).

При проведении многофакторного анализа вариант терапии и наличие EMAST оказались не связаны с прогнозом выживаемости, в то время как наличие LOH было единственным независимым фактором, ассоциированным со снижением БСВ (отношение рисков 3,7; 95 % доверительный интервал 0,01–16,7; $p = 0,05$).

Среди пациентов с ДВККЛ лечение по протоколу блоковой терапии m-NHL-BFM-90 получали 44 %, R-DA-EPOCH – 37 %, R-CHOP – 19 %. Группы с наличием или отсутствием LOH, monoMSI, EMAST были сбалансированы по вариантам проведенной терапии.

Различные варианты aberrаций микросателлитов не были ассоциированы с результатом терапии 1-й линии или вероятностью наступления событий. ОВ и БСВ пациентов в группах LOH+/-, monoMSI+/-, EMAST+/- была сопоставима. Единственным фактором неблагоприятного прогноза для ДВККЛ оказался факт проведения иницилирующей терапии по программе R-CHOP.

Анализ сочетанного влияния LOH и EMAST на выживаемость пациентов. Поскольку при анализе ОВ и БСВ пациентов с ФЛ было показано, что наличие LOH и EMAST является независимым фактором снижения выживаемости, был проведен анализ, направленный на выявление значения ассоциации сочетания вариантов LOH, MSI и EMAST с прогнозом заболевания. Корреляции между случаями LOH+/-, MSI+/- и EMAST+/- не отмечено. Предварительно был выполнен кластерный анализ, который показал, что

наибольший вклад в разделение случаев по кластерам вносят переменные LOH и EMAST. По этой причине в дальнейшем мы оценивали выживаемость пациентов в общей когорте ФЛ в следующих группах: 1-я – LOH-/EMAST-, 2-я – LOH+/EMAST-, 3-я – LOH-/EMAST+, 4-я – LOH+/EMAST+.

Как продемонстрировано на рис. 4, ОВ не отличается в 4 рассмотренных группах, хотя тенденция к снижению ОВ прослеживается в подгруппах LOH+. В случае БСВ были выявлены яркие различия у пациентов с различным статусом LOH/EMAST (рис. 5).

Показатели 5-летней БСВ в 1-й группе составили 61 %, во 2-й – 38 %, в 3-й – 67 %. В 4-й группе ни один из пациентов не пережил порог 18 мес без событий. Практически сопоставимы друг с другом оказались 1-я и 3-я группы, что позволяет предполагать, что факт наличия EMAST не обладает самостоятельным прогностическим и патогенетическим значением. Для 1-й и 3-й групп показатели БСВ были максимальными. В случае сочетания с LOH aberrации по типу EMAST ухудшали прогноз пациентов, и эта группа (4-я) отличалась наиболее неблагоприятным течением с 100 % развитием ранних событий. Промежуточное положение занимала 3-я группа.

Подобные же зависимости были прослежены в группе ВКЛВСЗ, однако в силу меньшего числа пациентов в когорте выявленные различия не достигли статистической значимости (рис. 6).

В группе ДВККЛ ассоциации статуса LOH/EMAST с показателями выживаемости пациентов не отмечено, что согласуется с представленными ранее данными однофакторного анализа.

Обсуждение

Значение MSI, в частности EMAST, подробно изучено на примере солидных новообразований, в том числе синдрома Линча. Известны патогенетические

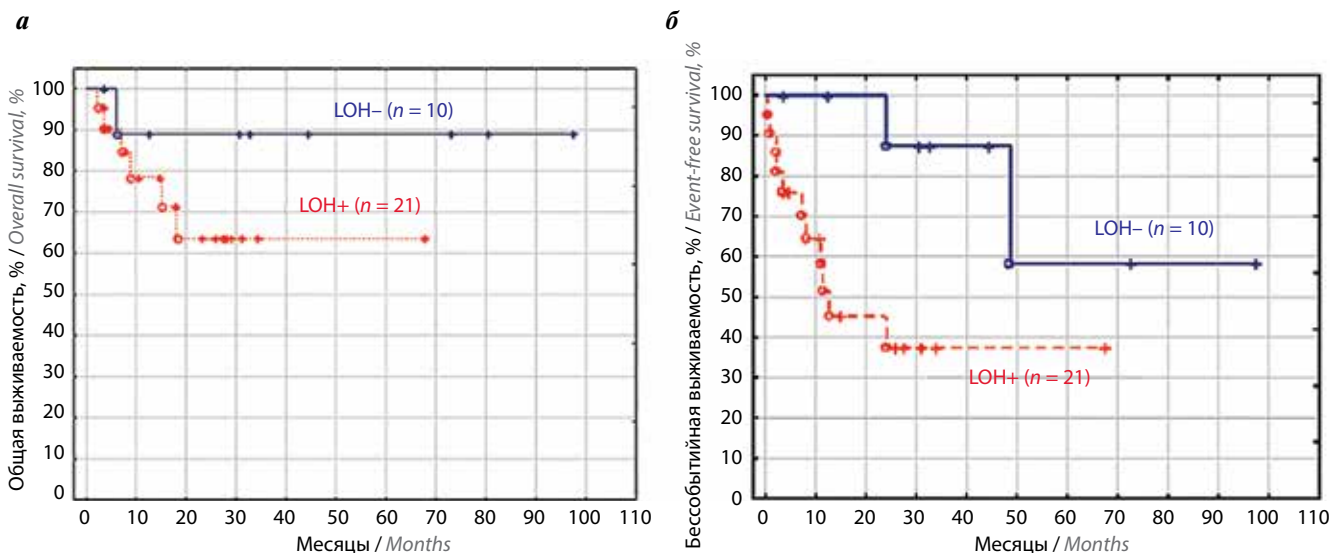


Рис. 4. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость пациентов с ВКЛВСЗ в зависимости от статуса LOH

Fig. 4. Overall (a) and event-free (b) survival of HGBL patients depending on LOH status

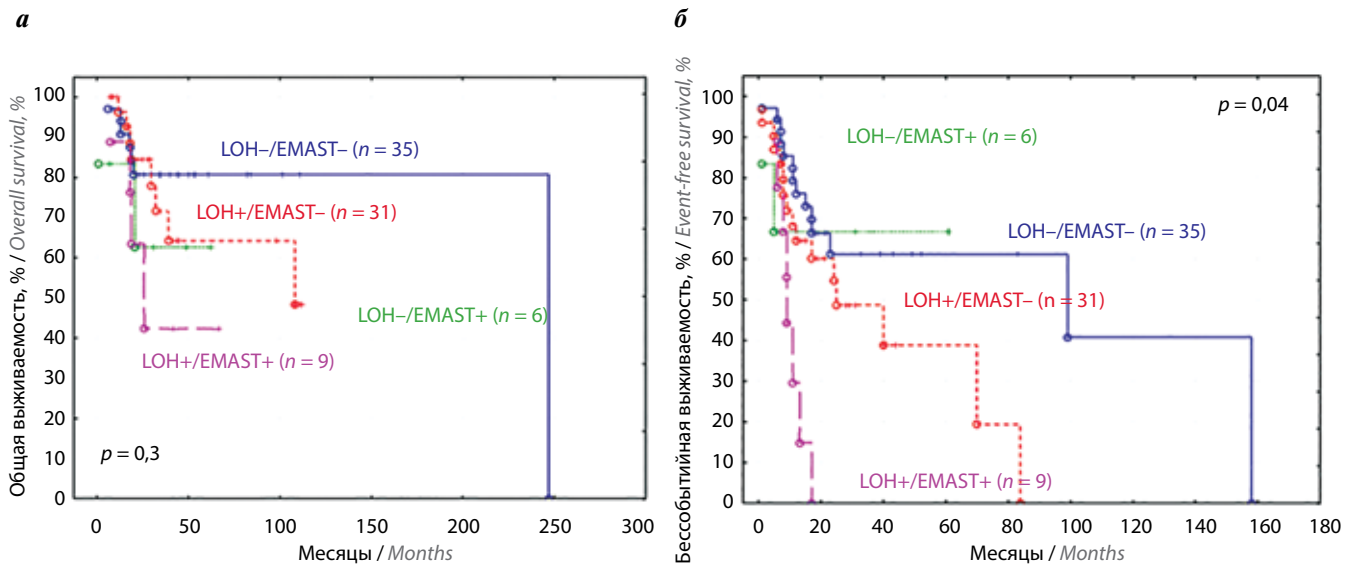


Рис. 5. Ассоциация совокупности статуса LOH и EMAST с общей (а) и бессобытийной (б) выживаемостью пациентов с ФЛ
Fig. 5. The association of LOH and EMAST combination with overall (a) and event-free (б) survival in FL patients

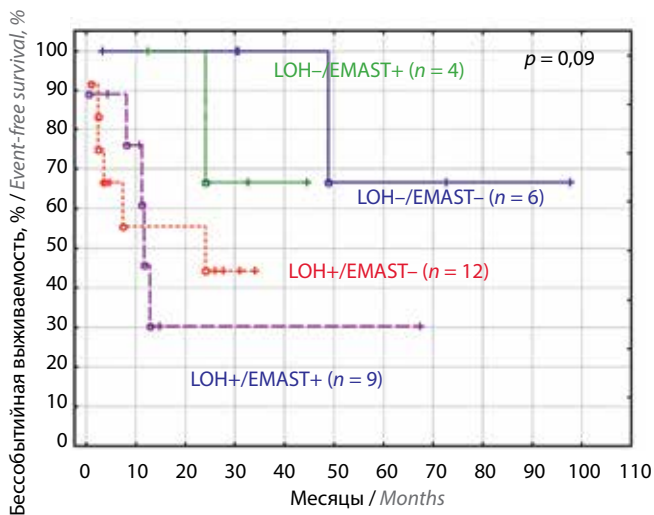


Рис. 6. Ассоциация совокупности статуса LOH и EMAST с бессобытийной выживаемостью пациентов с ВКЛВСЗ
Fig. 6. The association of LOH and EMAST combination with event-free survival in HGBL patients

механизмы возникновения и следствия этих генетических aberrаций, которые непосредственно определяют биологию опухоли.

Выполненное исследование нестабильности коротких tandemных повторов при НХЛ имело цель определить характер нарушений микросателлитов и сопоставить его с известными данными в отношении MSI- и EMAST-положительных опухолей. На основании их сходства и/или различия было бы правомочным рассматривать возможность переноса закономерностей из области солидной онкологии в область онкогематологии.

Известно, что тип изменения микросателлитных повторов зависит от варианта функционального дефицита белков комплекса репарации. В частности, появление множества новых аллелей локусов мононукле-

отидных повторов специфично для дефицита белков MLH1, MSH2, MSH5 и характеризует классический вариант MSI-H-положительных опухолей [21–23]. Суть EMAST заключается в изменении длины тетра-нуклеотидных маркеров, что связано с дефектом MSH3 – белкового компонента системы MMR [24]. Показано, что патогенетически феномен MSI-L идентичен EMAST [9].

Наблюдаемые в проведенном исследовании изменения микросателлитов в большей степени соответствовали EMAST и MSI-L на основании следующих заключений. Несмотря на то что у ряда пациентов при анализе пятиплексной панели мононуклеотидных локусов, составляющих модифицированную панель Bethesda, рекомендованную для клинической диагностики, были отмечены aberrации 2 из 5 маркеров, что составляет 40 % и является, таким образом, формальным признаком MSI-H – сам характер aberrаций не соответствует MSI-H [6, 25].

Как уже было отмечено, MSI-H характеризуется появлением множественных опухолевых аллелей, значительно отличающихся по длине от нормального распределения ПЦП-продуктов в контрольном образце [26]. Во всех случаях aberrаций мононуклеотидных маркеров в исследованной нами выборке пациентов изменения локусов в опухолевой ткани носили характер незначительного изменения длины преобладающего ПЦП-продукта, что не позволяет строго дифференцировать феномен нестабильности от LOH и, во всяком случае, ярко демонстрирует отличие от MSI-H.

Очевидно, что профиль распределения aberrантных аллелей, идентифицируемый на электрофореграммах, отражает патогенетические особенности их возникновения, в частности тип дефекта системы MMR. В связи с этим нестабильность мононуклеотидных локусов при НХЛ не равнозначна MSI солидных

новообразований и в большей степени соответствует MSI-L и EMAST. Данное сопоставление основано не на принятом определении MSI-H, MSI-L, EMAST согласно критериям Bethesda, а именно на сравнении патогенеза возникновения аберраций микросателлитов. Различие патогенеза, в свою очередь, является обоснованием различий клинических следствий MSI при раке и в онкогематологии, в частности в отношении целесообразности назначения ингибиторов иммунных контрольных точек при выявлении нарушений мононуклеотидных микросателлитных локусов. Безусловно, что ингибиторы иммунных контрольных точек имеют рекомендованную область применения при опухолях системы крови, что было доказано во многих исследованиях, однако на основании других предикторов эффективности, в частности экспрессии PD-1 или PD-L1.

Феномен EMAST, как и MSI-L, ассоциируется с провоспалительным фоном в ткани опухоли, что впервые было продемонстрировано на примере колоректального рака. Кроме этого, нестабильность микросателлитов с длиной мономера от 2 нуклеотидов может быть обнаружена при неопухолевых заболеваниях, связанных с хроническим воспалением [27–29]. Известно, что НХЛ иногда сочетаются с инфильтрацией реактивными лимфоцитами и/или гранулоцитами. В этом контексте появление EMAST и MSI-L в части случаев представляется вполне закономерным. К сожалению, у нас не было возможности оценить выраженность реактивной инфильтрации у пациентов EMAST+ и monoMSI+ в сравнении со случаями без аберраций микросателлитов. Подобный анализ позволил бы провести параллель с колоректальным раком и подтвердить облигатность ассоциации EMAST с воспалением.

Значение вовлечения отдельных локусов в процесс развития monoMSI и EMAST, несмотря на выявленные различия между нозологическими формами, остается не ясным. С одной стороны, преимущественное нарушение того или иного маркера свидетельствует о неслучайном характере изменений. С другой стороны, подавляющее количество микросателлитов принадлежит некодирующей ДНК и следствия их мутаций неочевидны [30]. Возможно, более высокая частота аберраций того или иного локуса отражает общие изменения степени конденсации хроматина соответствующего хромосомного региона, что непосредственно влияет на активность репарации и, следовательно, ее ошибок.

Согласно полученным результатам, феномен нестабильности, как EMAST, так и monoMSI, ассоциирован с агрессивностью опухоли. Так, максимальная частота EMAST оказалась характерна для ВКЛВСЗ и ДВККЛ, а monoMSI — для ВКЛВСЗ. ФЛ представляет собой гетерогенную группу по частоте аберраций микросателлитов. Случаи более высокой градации, такие как ФЛ типа 3В и трансформации в крупноклеточную

лимфому, сопоставимы по частоте EMAST и monoMSI с ВКЛВСЗ и ДВККЛ. Подобная закономерность указывает на то, что феномен изменения микросателлитов не обладает строгой нозологической специфичностью и в большей степени отражает универсальные характеристики опухоли, вероятно, связанные с ее пролиферативной активностью и общей мутационной нагрузкой.

Высокий процент LOH, выявленный в исследовании, в целом согласуется с известными данными о распространенности хромосомных нарушений при НХЛ [31, 32]. Подобно EMAST и monoMSI, значение преобладания LOH отдельных локусов при сравниваемых нозологических формах до конца не ясно. Факт высокой частоты LOH локуса D18S51 при НХЛ, в частности при ДВККЛ, может быть связан с тем, что хромосома 18, на которой расположены гены тяжелых цепей иммуноглобулинов, является частым участником геномных перестроек при опухолях лимфоидной природы. В то же время локусы других хромосом, для которых в настоящем исследовании отмечена высокая частота LOH, не соответствуют известным ранее активным сайтам хромосомных перестроек при НХЛ [33]. Вероятно, данный факт требует дополнительного исследования.

Наибольший интерес среди результатов проведенной работы имеет выявление ассоциации EMAST и LOH с течением заболевания и выживаемостью пациентов. В настоящее время ни одна из существующих прогностических моделей для НХЛ, включающих как рутинные клинические параметры, так и новые генетические маркеры, не обладает чувствительностью и специфичностью, достаточными для формирования точного прогноза заболевания и выбора терапии в случае каждого конкретного больного [34–37].

LOH выделяет группу пациентов с неблагоприятным прогнозом ФЛ и ВКЛВСЗ, высокой вероятностью событий, преимущественно ранних, и сниженной, по сравнению с контрольной группой, ОВ и БСВ. Анализ EMAST позволяет дополнительно выявить в когорте LOH+ выборку больных с наиболее агрессивным течением заболевания. В случае ДВККЛ ассоциации LOH, EMAST с выживаемостью не отмечено, что, вероятно, связано с особенностями терапии данной группы больных. Практика лечения ДВККЛ в НМИЦ гематологии предполагает обязательное назначение высокодозной химиотерапии по программе m-NHL-BFM-90 или R-DA-EPOCH, что позволяет достичь максимальной эффективности лечения [38, 39]. Возможно, блоковая терапия нивелирует патогенетические различия между генотипами опухоли LOH+/- и EMAST+/-, что, несомненно, интересно и заслуживает дополнительного исследования. Однако стоит отметить, что и в группе ФЛ были пациенты, которым проводилась терапия по блоковой программе, а в группе ВКЛВСЗ они составляли большинство, и, тем не менее, в этих когортах сохранялась ассоциация EMAST и LOH с неблагоприятным

прогнозом. Таким образом, терапия не является ключевым фактором, определяющим прогностическое значение aberrаций микросателлитов.

Заключение

Феномены MSI, в частности EМАST, и LОН имеют место при ФЛ, ДВККЛ и ВКЛВСЗ. Более высокая частота генетических aberrаций характерна для лимфом с более агрессивной морфологией. Строгой зависимости между нозологическими формами и преимущественным вовлечением отдельных микросателлитных локусов не выявлено. MSI, которая имеет место при НХЛ, не соответствует определению MSI-H – типу нестабильности, характерному для синдрома Линча и подобных ему солидных новообразований, и в большей степени отражает патогенетические пути возник-

новения MSI-L и EМАST. По этой причине при НХЛ нельзя ожидать воспроизведения клинических следствий MSI-H, в частности целесообразности назначения ингибиторов иммунных контрольных точек, исключительно на основании выявления aberrаций мононуклеотидных локусов, несмотря на то что этот класс препаратов имеет доказанную область применения, но при наличии других молекулярных предикторов эффективности. Наличие LОН и EМАST, а особенно их сочетание, позволяет выделить группу пациентов с ФЛ и ВКЛВСЗ с неблагоприятным течением заболевания и высокой вероятностью ранних событий, что может быть полезным в дифференцированном лечебно-диагностическом подходе к данным пациентам. При ДВККЛ ассоциация LОН и EМАST с выживаемостью пациентов не отмечена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363(6429):558–61. DOI: 10.1038/363558a0.
- Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
- Ballhausen A., Przybilla M.J., Jendrusch M. et al. The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution. *Nat Commun* 2020;11(1):4740. DOI: 10.1038/s41467-020-18514-5.
- Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77. DOI: 10.1056/NEJM20001133420201.
- Oliveira A.F., Bretes L., Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer. *Front Oncol* 2019;9:396. DOI: 10.3389/fonc.2019.00396.
- Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R. et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22):5248–57.
- Carethers J.M. Microsatellite instability pathway and EМАST in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13(1):73–80. DOI: 10.1007/s11888-017-0352-y.
- Carethers J.M., Koi M., Tseng-Rogenski S.S. EМАST is a form of microsatellite instability that is initiated by inflammation and modulates colorectal cancer progression. *Genes (Basel)* 2015;6(2):185–205. DOI: 10.3390/genes6020185.
- Torshizi Esfahani A., Seyedna S.Y., Nazemalhosseini Mojarad E. et al. MSI-L/EМАST is a predictive biomarker for metastasis in colorectal cancer patients. *J Cell Physiol* 2019;234(8):13128–36. DOI: 10.1002/jcp.27983.
- Murthy S.K., DiFrancesco L.M., Ogilvie R.T., Demetrick D.J. Loss of heterozygosity associated with uniparental disomy in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2002;15(12):1241–50. DOI: 10.1097/01.MP.0000032535.62750.D1.
- Heidenreich E., Novotny R., Kneidinger B. et al. Non-homologous end joining as an important mutagenic process in cell cycle-arrested cells. *EMBO J* 2003;22(9):2274–83. DOI: 10.1093/emboj/cdg203.
- Randerson J., Cawkwell L., Jack A. et al. Microsatellite instability in follicle centre cell lymphoma. *Br J Haematol* 1996;93(1):160–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.456994.x.
- Gamberi B., Gaidano G., Parsa N. et al. Microsatellite instability is rare in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997;89(3):975–9.
- Nagy M., Balázs M., Adám Z. et al. Genetic instability is associated with histological transformation of follicle center lymphoma. *Leukemia* 2000;14(12):2142–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401978.
- Miyashita K., Fujii K., Yamada Y. et al. Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. *Leuk Res* 2008;32(8):1183–95. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.11.024.
- Tian T., Li J., Xue T. et al. Microsatellite instability and its associations with the clinicopathologic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2020;9(7):2330–42. DOI: 10.1002/cam4.2870.
- Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методом пациентспецифичной ПЦР. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;12:22–4. [Sidorova Yu.V., Sorokina T.V., Biderman B.V. et al. Determination of minimal residual disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia by patient-specific PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2011;12:22–4. (In Russ.)].
- Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin – embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol* 2012;21(1):57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
- Van Dongen J.J., Langerak A.W., Brüggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98–3936. *Leukemia* 2003;17(12):2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
- Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В. и др. Эволюция опухолевых клонов при остром лимфобластном лейкозе взрослых. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. [Smirnova S.Yu., Sidorova Yu.V., Ryzhikova N.V. et al. Evolution of tumor clones in adult acute lymphoblastic leukemia. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. (In Russ.)].
- Fishel R., Kolodner R.D. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. *Curr*

- Opin Genet Dev 1995;5(3):382–95. DOI: 10.1016/0959-437x(95)80055-7.
22. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17(3):271–2. DOI: 10.1038/ng1197-271.
 23. Kane M.F., Loda M., Gaida G.M. et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57(5):808–11.
 24. Haugen A.C., Goel A., Yamada K. et al. Genetic instability caused by loss of MutS homologue 3 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68(20):8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
 25. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
 26. Duval A., Rolland S., Compoint A. et al. Evolution of instability at coding and non-coding repeat sequences in human MSI-H colorectal cancers. *Hum Mol Genet* 2001;10(5):513–8. DOI: 10.1093/hmg/10.5.513.
 27. Paraskakis E., Sourvinos G., Passam F. et al. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2003;22(6):951–5. DOI: 10.1183/09031936.03.00010503.
 28. Spandidos D.A., Ergazaki M., Arvanitis D., Kiaris H. Microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220(1):137–40. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0370.
 29. Chizhikov V., Chikina S., Gasparian A. et al. Cancer-associated molecular alterations in bronchial epithelium of former Chernobyl cleanup workers in comparison with smokers and non-smokers without ionizing radiation exposure. *Eur J Cancer* 2001;37(6):153. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)81050-9.
 30. Vieira M.L., Santini L., Diniz A.L., Munhoz Cde F. Microsatellite markers: what they mean and why they are so useful. *Genet Mol Biol* 2016;39(3):312–28. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0027.
 31. Wafa A., Moassass F., Liehr T. et al. A high complex karyotype involving eleven chromosomes including three novel chromosomal aberrations and monoallelic loss of TP53 in case of follicular lymphoma transformed into B-cell lymphoblastic leukemia. *Mol Cytogenet* 2016;9:91. DOI: 10.1186/s13039-016-0300-6.
 32. Cohen J.B., Ruppert A.S., Heerema N.A. et al. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(5):278–85.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.012.
 33. Tilly H., Rossi A., Stamatoullas A. et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994;84(4):1043–9.
 34. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
 35. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
 36. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
 37. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
 38. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-MNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015. *Клиническая онкоematология* 2021;14(3):321–32. [Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Pharmacoeconomic analysis of combined immunochemotherapy R-DA-EPOCH and R-MNHL-BFM-90 in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell lymphoma in the multicenter clinical trial DLBCL-2015. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(3):321–32. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332.
 39. Магомедова А.У., Сычевская К.Н., Моисеева Т.Н. и др. Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH-21, R-mNHL-BFM-90 и трансплантации аутологичных стволовых кровяных клеток у нелеченных больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза – протокол ДВККЛ-2015. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):35. [Magomedova A.U., Sychevskaya K.N., Moiseeva T.N. et al. Interim results of a multicenter, randomized, controlled (comparative), open-label, prospective study evaluating the effectiveness of the R-DA-EPOCH-21, R-mNHL-BFM-90 programs and autologous hematopoietic stem cell transplantation in untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma with unfavorable prognosis – DLBCL-2015 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(S1):35. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.А. Сычевская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, подготовка рукописи, анализ и интерпретация данных;

А.Е. Мисюрин, Е.Е. Никулина, Н.В. Рисинская, Р.Р. Абдурашидова, З.Т. Саракеева, А.У. Магомедова: сбор и обработка данных;

А.Б. Судариков: анализ и интерпретация данных;

С.К. Кравченко: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи, анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

K.A. Sychevskaya: concept and design development, data collection, article writing, data analysis and interpretation;

A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, N.V. Risinskaya, R.R. Abdurashidova, Z.T. Sarakaeva, A.U. Magomedova: data collection;

A.B. Sudarikov: data analysis and interpretation;

S.K. Kravchenko: concept and design development, article writing, data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>

А.Е. Мисюрина / A.E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>

Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Н.В. Рисинская / N.V. Risinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

А.У. Магомедова / A.U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81



Ассоциация pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

В.А. Росин, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, С.В. Самарина, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 6100027 Киров, Красноармейская ул., 72

Контакты: Елена Викторовна Ванеева vaneeva.elena.vic@mail.ru

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – одна из самых частых неходжкинских лимфом. Эффективность терапии R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидонорубицин, онковин, преднизолон) отмечена примерно у 60 % пациентов, в 20–30 % случаев ДВККЛ характеризуется резистентным/рефрактерным течением. Клинические прогностические критерии не позволяют точно определить прогноз заболевания. В связи с этим на сегодняшний день проблема разработки дополнительных предикторов течения ДВККЛ остается актуальной и непосредственно связана с патогенезом заболевания.

Цель исследования – определить связь pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных ДВККЛ.

Материалы и методы. Для исследования использовали биоптаты лимфатических узлов и других органов и тканей, полученные от 100 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ. Все больные получали стандартную иммунохимиотерапию по схеме R-CHOP. Определение относительного количества экспрессирующих pSTAT3, pSyk опухолевых клеток проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. Пороговое значение экспрессии белков вычисляли с применением ROC-анализа: для pSTAT3 оно составило 68 % положительных опухолевых клеток, для pSyk – 28 %. Взаимосвязь pSTAT3, pSyk с экспрессией c-Мус, p53, BCL2 определяли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера (*log-rank*-тест).

Результаты. Установлена ассоциация гиперэкспрессии pSTAT3 с высоким содержанием в опухолевых клетках транскрипционных факторов c-Мус и p53 ($p = 0,015$ и $p = 0,010$ соответственно). В группе обследованных с высокой экспрессией pSTAT3 показатели 5-летней ОВ и БПВ были ниже, а риск возникновения летального исхода и прогрессирования заболевания почти в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой экспрессией белка ($p = 0,015$ и $p = 0,011$ соответственно). При анализе коэкспрессии pSTAT3 и pSyk низкая ОВ и БПВ зарегистрирована у пациентов с одновременно высокой экспрессией указанных белков. При таком сочетании маркеров вероятность наступления неблагоприятного события у больных при расчете ОВ увеличивалась в 2,9 раза ($p = 0,003$; отношение рисков 2,9; 95 % доверительный интервал 1,43–5,85), при анализе БПВ – в 2,3 раза ($p = 0,021$; отношение рисков 2,3; 95 % доверительный интервал 1,14–4,87) по сравнению с другими вариантами их совместной экспрессии.

Заключение. Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциируется с неблагоприятными биологическими характеристиками ДВККЛ и низкой выживаемостью пациентов. Сочетанная надпороговая экспрессия pSTAT3 и pSyk связана с более низкими показателями ОВ и БПВ по сравнению с их изолированной экспрессией.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, экспрессия pSTAT3, экспрессия pSyk, выживаемость

Для цитирования: Росин В.А., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А. и др. Ассоциация pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Онкогематология 2022;17(2): 75–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81.

Association of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 proteins expression and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

V.A. Rosin, E.V. Vaneeva, D.A. Dyakonov, S.V. Samarina, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 6100027, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Vaneeva vaneeva.elena.vic@mail.ru

Background. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas. The effectiveness of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone) therapy was observed in about 60 % of patients, in 20–30 % of cases DLBCL is characterized by a refractory course. Standard clinical prognostic criteria do not accurately determine the prognosis of the disease. In this regard, the problem of developing additional predictors of DLBCL course remains relevant today and is directly related to the molecular pathogenesis of the disease.

The objective: to determine the relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 oncoproteins expression and survival of DLBCL patients.

Materials and methods. Biopsy specimens of lymph nodes and other organs and tissues obtained from 100 patients with newly diagnosed DLBCL were used for the study. All patients received standard first-line immunochemotherapy according to the R-CHOP regimen. Determination of the relative amount of tumor cells expressing pSTAT3, pSyk was carried out using immunohistochemical and morphometric methods. The threshold value of proteins expression was calculated using the ROC analysis: for pSTAT3 it was 68 % of positive tumor cells, for pSyk – 28 %. The relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 expression was determined using the Pearson χ^2 test. Overall (OS) and progression-free (PFS) survival were calculated using the Kaplan–Meier method (*log-rank* test).

Results. The suprathreshold pSTAT3 expression was found to be associated with a high content of c-Myc and p53 transcription factors in tumor cells ($p = 0.015$ and $p = 0.010$, respectively). In the group of patients with isolated overexpression of pSTAT3, the 5-year OS and PFS were lower, and the risk of death and disease progression was almost 1.5 times higher than in patients with low protein expression ($p = 0.015$ and $p = 0.011$, respectively). When studying the co-expression of pSTAT3 and pSyk, the lowest OS and PFS were recorded in the subjects with a simultaneous high expression of these proteins. With this combination of markers, the probability of an adverse event in patients when calculating OS increased by 2.9 times ($p = 0.003$; hazard ratio 2.9; 95 % confidence interval 1.43–5.85), and when analyzing PFS – by 2.3 times ($p = 0.021$; hazard ratio 2.3; 95 % confidence interval 1.14–4.87) compared with other variants of their simultaneous expression.

Conclusion. Overexpression of pSTAT3 is associated with unfavorable biological tumor characteristics and poor patient survival. The combined suprathreshold expression of the pSTAT3 and pSyk proteins is associated with lower OS and PFS values compared to their isolated expression.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, pSTAT3 expression, pSyk expression, survival

For citation: Rosin V.A., Vaneeva E.V., Dyakonov D.A. et al. Association of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 proteins expression and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022; 17(2):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81.

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — частое лимфопролиферативное заболевание. Благодаря лечению по протоколу R-CHOP около 60 % пациентов достигают длительной ремиссии. Однако примерно у 40 % больных развивается рецидив или заболевание исходно является рефрактерным к терапии [1–3]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) ДВККЛ представляет собой совокупность заболеваний, различных по биологическим свойствам и клиническому течению [4]. Лечение рефрактерных/рецидивных опухолей является одной из сложнейших задач онкогематологии, поскольку стандартные схемы оказываются неэффективны и требуются модифицированные или новые подходы [5].

В настоящее время при определении прогноза у пациентов с ДВККЛ при первичной диагностике делается акцент на изучение генетических признаков и их совокупностей. Многие из них могут быть оценены на уровне протеинов с помощью иммуногистохимического метода. В течение последних 10 лет проводятся исследования прогностической роли мутаций ряда генов (*MYC*, *T53*, *BCL2*, *STAT*, *PI3K*, *ВТК*, *SYK* и др.) и/или экспрессии их белковых продуктов [5–7]. Установлено, что сигнальные пути (BCR, JAK/STAT3), ключевыми элементами которых являются молекулы STAT3 и Syk, активно вовлечены в патогенез ДВККЛ [8, 9].

В-клеточный рецептор представляет собой трансмембранный комплекс, функционирующий как сигнальная единица и состоящий из мембранного иммуноглобулина и гетеродимера белков CD79A и CD79B. Связывание иммуноглобулина с антигеном генерирует внутриклеточный сигнал, распространяющийся по сложной сети киназ, фосфатаз, адапторных белков и факторов транскрипции [8]. Одним из ключевых компонентов, расположенных в начале распространения сигнала в В-клетке, является тирозинкиназа Syk. Белок участвует в регуляции иммунного ответа, ангиогенезе, а также в дифференцировке лимфоцитов от стадии пре-В-клеток до плазмочитов. Активированная форма Syk (pSyk) способна эффективно участвовать в передаче сигнала от мембраны к ядру клетки, обеспечивая запуск ключевых программ выживания и пролиферации [10–12].

pSTAT3 является продуктом стимулированных JAK (JAK1, JAK2/ТYK2 при non-GCB подтипе ДВККЛ (non germinal center B-cell-like, активированные В-клетки негерминативного происхождения), а JAK2 преимущественно при GCB (germinal center B-cell-like, В-клетки герминального центра)) [13]. Аутокринная петля интерлейкинов 6 и 10 стимулирует рецептор-ассоциированные JAK1 и JAK2, что приводит к фосфорилированию STAT3 [14]. В случаях дизрегуляции сигнального пути JAK/STAT3 активная форма белка

(pSTAT3) усиливает экспрессию ингибиторов апоптоза сурвивина и BCL2, способствуя неопластической трансформации клеток и повышению их выживаемости [15].

Изучение новых предикторов течения ДВККЛ важно с точки зрения возможности стратификации пациентов для выбора оптимальной тактики лечения с учетом всей полноты клинических, молекулярно-биологических данных. Несмотря на то что в последние годы активно проводятся исследования препаратов, подавляющих активность перечисленных молекул или составляющих сигнальных путей, прогностическое значение pSyk и pSTAT3 при ДВККЛ исследуется мало, а полученные результаты противоречивы [13, 16, 17]. Недостаточно информации о связи указанных маркеров с биологическими характеристиками опухоли и течением заболевания.

Цель исследования – определить связь pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Myc, p53, BCL2 и выживаемостью больных ДВККЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 100 пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ. Все больные получали полихимиотерапию по схеме R-СНОР в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России с 2012 по 2018 г. (отделение гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, заведующая С.В. Самарина). Характеристика больных ДВККЛ представлена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 59 (24–83) лет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 31 от 27.10.2021).

Для исследования использовали архивные образцы (парафиновые блоки) лимфатических узлов или других органов, вовлеченных в патологический процесс, а также материал интраоперационных биопсий. Морфологические и иммуногистохимические исследования выполняли в лаборатории патоморфологии Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России (заведующий лабораторией к.м.н. Д.А. Дьяконов). Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли непрямым пероксидазным методом по стандартной методике в соответствии с протоколом для систем визуализации EnVISION (DAB+, Dako) с использованием широкой диагностической панели антител. Для детекции pSTAT3 (GeneTex, phosphoTyr705) и pSyk (GeneTex, phosphoTyr348) в опухолевых клетках гистологические срезы инкубировали с соответствующими моноклональными антителами. Морфометрическую оценку относительного содержания опухолевых клеток выполняли визуально способом двойного «слепого» анализа на световом микроскопе AxioScope.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) со встроенной фото-/видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений. Оценивали 10 полей зрения каждого образца

Таблица 1. Характеристика больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой
Table 1. Characteristics of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Характеристика Characteristic	Число пациентов, % Number of patients, %
Пол: Gender:	
мужской male	49
женский female	51
Возраст, лет: Age, years:	
≥60	60
<60	40
В-симптомы: B-symptoms:	
нет no	51
есть yes	49
Стадия диффузной В-крупноклеточной лимфомы (по классификации Ann Arbor): Ann Arbor stage of diffuse large B-cell lymphoma:	
I–II	40
III–IV	60
Экстранодальное поражение: Extranodal lesion:	
нет no	64
есть yes	36
Концентрация лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase levels:	
норма normal	50
выше нормы above normal	50
Иммуногистохимический подтип: Immunohistochemical subtype:	
GCB	35
non-GCB	65
Международный прогностический индекс, группа риска: International Prognostic Index, risk group, points:	
≤2	45
>2	55
Ответ на терапию: Response to therapy:	
полный ответ complete response	62
частичный ответ/рецидив/рефрактерность partial response/relapse/refractory	38
Статус пациента на момент исследования: Patient status at the time of the study:	
летальный исход lethal outcome	35
продолжает наблюдение continues to be monitored	65

Примечание. GCB – с фенотипом В-клеток герминального центра.
Note. GCB – germinal center B-cell-like.

с применением окуляров $\times 10$ и объектива $\times 100$. С учетом полученных результатов вычисляли среднее относительное содержание антигенположительных опухолевых клеток в исследуемом материале.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 26. Пороговый уровень экспрессии белков в опухолевых клетках вычисляли с помощью ROC-анализа. Для pSTAT3 он составил 68 % положительных опухолевых клеток, для pSyk – 28 %. Согласно установленным порогам все образцы разделили на группы с высокой (гиперэкспрессия) (≥ 68 % (+) для pSTAT3; ≥ 28 % (+) для pSyk) и низкой (< 68 % (–) для pSTAT3; < 28 % (–) для pSyk) экспрессией белков. У всех больных количественно оценивали экспрессию антигенов c-Мус, p53 и BCL2 в опухолевых клетках. Для указанных белков использовали пороговые значения экспрессии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (2017), применяемые в международных исследованиях и показывающие воспроизводимые результаты (40, 30 и 50 % положительных опухолевых клеток соответственно) [4]. Взаимосвязь маркеров pSTAT3, pSyk и белков c-Мус, p53, BCL2 оценивали с помощью критерия χ^2 -критерия Пирсона с расчетом отношения шансов (ОШ). Проанализировали связь изолированной и сочетанной экспрессии pSTAT3, pSyk с прогнозом течения ДВККЛ. Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением соответствующих кривых (*log-rank*-тест). Показатели считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучена связь pSTAT3 и pSyk с характером экспрессии белков c-Мус, p53 и BCL2 (табл. 2). Установлено, что надпороговая экспрессия маркера pSTAT3 почти в 2 раза чаще определялась у пациентов с уровнем c-Мус ≥ 40 %, чем у больных с низкой экспрессией транскрипционного фактора ($p = 0,015$; ОШ 3,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,33–11,8).

Частота встречаемости высокой экспрессии pSTAT3 была значительно выше у больных с p53-положительным статусом, чем у обследуемых с низкой экспрессией p53 ($p = 0,010$; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,1–2,4). При исследовании связи маркера pSyk с экспрессией онкобелков c-Мус, p53 и BCL2 статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено.

Однако отмечена тенденция к преобладанию частоты встречаемости низкой экспрессии pSyk у больных с экспрессией c-Мус < 40 % по сравнению с пациентами, имевшими надпороговый уровень экспрессии онкобелка. Высокая экспрессия pSyk несколько чаще отмечалась у обследованных с гиперэкспрессией p53 и BCL2, чем у лиц с низкой экспрессией данных онкобелков ($p > 0,05$).

Проанализирована связь экспрессии белка pSTAT3 с выживаемостью больных ДВККЛ, получавших лечение по протоколу R-СНОР (рис. 1). Установлено, что 5-летняя ОВ в группе пациентов с гиперэкспрессией pSTAT3 соответствовала 54,7 % (медиана 50 мес) против 76,6 % (медиана не достигнута) у пациентов с низкой экспрессией белка. У обследованных с высокой экспрессией маркера риск летального исхода был в 2,4 раза выше, чем у пациентов с подпороговым уровнем pSTAT3 ($p = 0,015$; отношение рисков (ОР) 2,4; 95 % ДИ 1,15–4,87).

Таблица 2. Взаимосвязь pSTAT3, pSyk с экспрессией онкобелков c-Мус, p53, BCL2

Table 2. Relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 oncoproteins expression

Онкомаркер Oncomarker	Экспрессия онкомаркера, % Oncomarker expression, %	Экспрессия pSTAT3 pSTAT3 expression		P	Экспрессия pSyk pSyk expression		P
		высокая (n = 53), n (%) high (n = 53), n (%)	низкая (n = 47), n (%) low (n = 47), n (%)		высокая (n = 32), n (%) high (n = 32), n (%)	низкая (n = 68), n (%) low (n = 68), n (%)	
c-Мус	≥ 40	17 (77,3)	5 (22,7)	0,015*	11 (50,0)	11 (50,0)	0,068
	< 40	36 (46,2)	42 (53,8)		21 (26,9)	57 (73,1)	
p53	≥ 30	34 (65,4)	18 (34,6)	0,010*	18 (34,6)	34 (65,4)	0,560
	< 30	19 (39,6)	29 (60,4)		14 (29,2)	34 (70,8)	
BCL2	≥ 50	32 (52,5)	29 (47,5)	0,892	23 (37,7)	38 (62,3)	0,187
	< 50	21 (53,8)	18 (46,2)		9 (23,1)	30 (76,9)	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

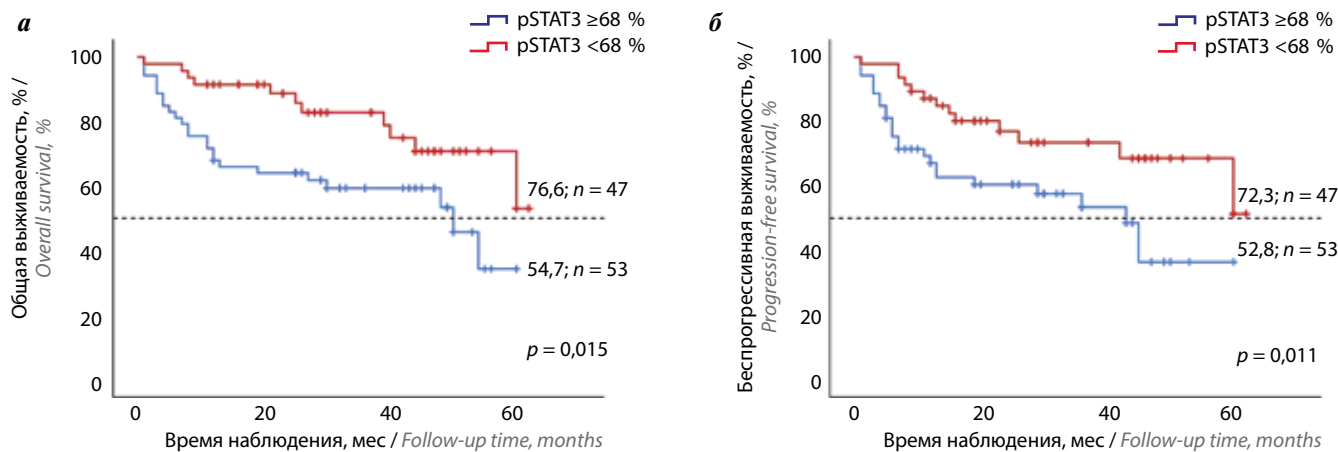


Рис. 1. Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от экспрессии pSTAT3
Fig. 1. Overall (a) and progression-free (б) survival of diffuse large B cell lymphoma patients depending on pSTAT3 protein expression

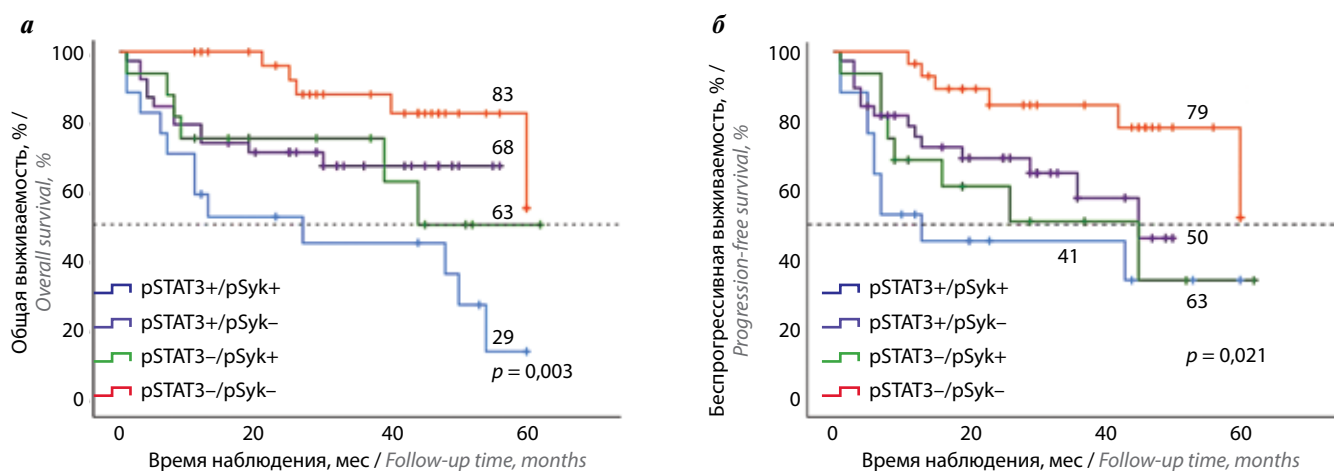


Рис. 2. Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от экспрессии pSTAT3/pSyk
Fig. 2. Overall (a) and progression-free (б) survival of diffuse large B cell lymphoma patients with different pSTAT3/pSyk co-expression

При расчете БПВ доля выживших пациентов с гиперэкспрессией pSTAT3 соответствовала 52,8 % (медиана 42 мес) против 72,3 % (медиана не достигнута) больных с низким количеством pSTAT3-положительных опухолевых клеток. При этом риск рецидива и/или рефрактерности к терапии в случаях высокой экспрессии pSTAT3 был в 2,2 раза выше по отношению к обследованным с подпороговым уровнем его экспрессии ($p = 0,011$; ОР 2,2; 95 % ДИ 1,14–4,41).

Установлено, что 5-летняя ОВ больных с гиперэкспрессией pSyk составила 53,1 % (медиана 47 мес) против 70,6 % (медиана не достигнута) у обследованных с низкой экспрессией маркера. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе БПВ. У пациентов с гиперэкспрессией pSyk данный показатель был в 1,2 раза ниже по сравнению с данными больных, имевших низкую выраженность этого биомаркера в опухолевой ткани: 53,1 и 66,2 % соответственно ($p > 0,05$).

Проанализирована связь сочетанной экспрессии изучаемых маркеров с характером течения ДВККЛ (рис. 2). Вариант pSTAT3+/pSyk+ выявлен у 17 % па-

циентов, одновременно низкая экспрессия обоих белков (pSTAT3-/pSyk-) – у 29 %. Комбинации экспрессии pSTAT3+/pSyk- и pSTAT3-/pSyk+ зарегистрированы в 38 и 16 % наблюдениях соответственно.

В группе обследованных с одновременной гиперэкспрессией белков pSTAT3 и pSyk установлены минимальные показатели ОВ по сравнению с больными, имевшими одновременно низкую экспрессию маркеров: 29,4 % (медиана 28 мес) и 82,8 % (медиана не достигнута) соответственно ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с наличием сочетанной гиперэкспрессии маркеров риск наступления летального исхода в 2,9 раза выше, чем у лиц с другими вариантами их коэкспрессии ($p = 0,003$; ОР 2,9; 95 % ДИ 1,43–5,85).

Показатели БПВ у пациентов с одновременно высоким уровнем экспрессии белков pSTAT3 и pSyk были значительно ниже, а риск возникновения прогрессирования заболевания в 2,3 раза выше, чем у лиц с другими комбинациями совместной экспрессии

названных маркеров ($p = 0,021$; ОР 2,3; 95 % ДИ 1,14–4,87). Наиболее выраженные различия установлены между больными с pSTAT3+/pSyk+ и обследуемыми, имевшими одновременно низкую экспрессию протеинов ($p = 0,001$).

Обсуждение

В исследовании установлена связь гиперэкспрессии биомаркера pSTAT3 с высоким содержанием в опухолевых клетках транскрипционных факторов с-Мус и p53. Белок с-Мус контролирует экспрессию генов, кодирующих факторы индукции клеточного цикла, а также блокировку апоптоза, опосредованного белком p53. Выявленная ассоциация, возможно, обусловлена конститутивной активацией pSTAT3, которая способствует бесконтрольной транскрипции онкогена с-Мус и подавлению экспрессии факторов, индуцирующих апоптоз. Высокий уровень p53 в опухолевых клетках ДВККЛ можно объяснить выходом белка из-под контроля естественного ингибитора MDM2, в результате чего происходят замедление его деградации и накопление в субстрате опухоли.

В некоторых исследованиях установлена связь высокой экспрессии pSTAT3 с низкой выживаемостью больных ДВККЛ [13]. Результаты нашей работы подтверждают эти данные. В группе пациентов с надпороговым уровнем экспрессии pSTAT3 показатели 5-летней ОВ (54,7 %) и БПВ (52,8 %) были значительно ниже, а риск возникновения летального исхода и прогрессирования заболевания более чем в 2 раза выше по отношению к больным с низкой степенью экспрессии белка. Предположительно снижение продолжительности жизни больных ДВККЛ связано с тем, что pSTAT3 участвует в хронической активации целого спектра генов-мишеней (BCL2, BAX, CED9, MCL1, с-Мус, циклины и др.), способствующих устойчивости неопластических клеток к стандартной полихимиотерапии.

Тем не менее в исследовании С.Д. Ок и соавт. ($n = 876$) ассоциации надпорогового уровня pSTAT3 с выживаемостью пациентов не установлено [17]. Возможно, расхождение данных связано с использованием другого порогового уровня экспрессии отмеченного белка и метода его расчета, а также иного клона антитела к pSTAT3. Информация об этих показателях авторами указанной работы не представлена.

Выявлено, что сочетанная гиперэкспрессия изучаемых маркеров связана с неблагоприятным течением заболевания. При этом у пациентов с вариантом коэкспрессии pSTAT3+/pSyk+ зарегистрирована наиболее низкая ОВ (29 %) и БПВ (41 %). При данном сочетании маркеров вероятность наступления неблагоприятного события у больных при анализе ОВ увеличивалась в 2,9 раза, при анализе БПВ – в 2,3 раза по сравнению с другими комбинациями их совместной экспрессии. Полученные результаты указывают на то, что наличие неконтролируемой активации нескольких сигнальных путей способствует генерации более сильного пролиферирующего стимула в опухолевых клетках, а также повышенной устойчивости патологического процесса к проводимому лечению. Исследования коэкспрессии маркеров pSTAT3, pSyk при ДВККЛ не проводились. Таким образом, анализ дифференцированной экспрессии биомаркеров pSTAT3, pSyk на этапе первичной диагностики может способствовать выделению пациентов с заведомо неблагоприятным ответом на стандартную терапию ДВККЛ.

Заключение

Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциируется с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли и низкой выживаемостью пациентов. Сочетанная надпороговая экспрессия белков pSTAT3 и pSyk связана с более низкими показателями ОВ и БПВ по сравнению с их изолированной экспрессией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahar T., Chowdhury Z.Z., Rahman Sh. et al. Clinicopathological correlation with outcome of diffuse large B cell lymphoma: experience in a specialized cancer care centre in Bangladesh. *J Medicine* 2021;22(1):3–6. DOI: 10.3329/jom.v22i1.51383.
2. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А. и др. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(5):125–33. [Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A. et al. Assessment of the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse large B-cell lymphoma in a Russian sample of patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(5):125–33. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SMMJ20190515.
3. Mondello P., Mian M. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP. *Hematol Oncol* 2019;37(4):333–44. DOI: 10.1002/hon.2613.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
5. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(1):12–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.197.
6. Мисюрин А.Е., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Экспрессия белков MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Клиническая онкогематология* 2015;1(8):44–53. [Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Obukhova T.N. et al. Expression of MYC and BCL2 proteins in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;1(8):44–53. (In Russ.)].
7. Расторгуев С.М., Королева Д.А., Булыгина Е.С. и др. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая*

- онкогематология 2019;12(1):95–100. [Rastorguev S.M., Koroleva D.A., Boulygina E.S. et al. Clinical and prognostic value of molecular markers of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1): 95–100. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
8. Miao Y., Medeiros L., Xu-Monette Z.Y. et al. Dysregulation of cell survival in diffuse large B cell lymphoma: mechanisms and therapeutic targets. *Front Oncol* 2019;9:1–17. DOI: 10.3389/fonc.2019.00107.
9. Brachet-Botineau M., Polomski M., Neubauer A. et al. Pharmacological inhibition of oncogenic STAT3 and STAT5 signaling in hematopoietic cancers. *Cancers* 2020;12:240. DOI: 10.3390/cancers12010240.
10. Seda V., Mraz M. Eur B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *J Haematol* 2014;94(3):193–205. DOI: 10.1111/ejh.12427.
11. Никитин Е.А. Передача сигнала через В-клеточный рецептор: механизмы и ингибиторы. *Клиническая онкогематология* 2014;7(3):251–63. [Nikitin E.A. B-cell receptor signaling pathway: mechanisms and inhibitors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(3): 251–63. (In Russ.)].
12. Wossning T., Herzog S., Köhler F. et al. Deregulated Syk inhibits differentiation and induces growth factor-independent proliferation of pre-B cells. *J Exp Med* 2006;203:2829–40. DOI: 10.1084/jem.20060967.
13. Liu H., Zhu L., Sun C. et al. Clinical significance and prognostic value of STAT3 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(6):9356–64.
14. Ковригина А.М., Байков В.В. Патоморфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза. Учебное пособие. М., СПб.: Новartis Фарма, 2014. 11 с. [Kovrigina A.M., Baykov V.V. *Pathological differential diagnosis of primary myelofibrosis. Study guide.* Moscow, Saint-Petersburg: Novartis Pharma, 2014. 11 p. (In Russ.)].
15. Kolosenko I., Yu Y., Busker S. et al. Identification of novel small molecules that inhibit STAT3-dependent transcription and function. *PLoS One* 2017;12(6): e0178844. DOI: 10.1371/journal.pone.0178844.
16. Fei Y., Yu J., Li Y. et al. Plasma soluble PD-L1 and STAT3 predict the prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients. *J Cancer* 2020;11(23):7001–8. DOI: 10.7150/jca.47816.
17. Ok C.J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. STAT3 expression and clinical implications in *de novo* diffuse large B cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP consortium program. *Blood* 2013;122:365. DOI: 10.1182/blood.V122.21.365.365.

Вклад авторов

В.А. Росин, Е.В. Ванеева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Д.А. Дьяконов: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;

С.В. Самарина: предоставление клинических данных;

И.В. Парамонов: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.A. Rosin, E.V. Vaneeva: concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, article writing;

D.A. Dyakonov: concept and design development, article writing;

S.V. Samarina: provision of clinical data;

I.V. Paramonov: administrative support, review of publications on the article's topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Росин / V.A. Rosin: <https://orcid.org/0000-0003-2054-2870>

Д.А. Дьяконов / D.A. Dyakonov: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

С.В. Самарина / S.V. Samarina: <https://orcid.org/0000-0001-8639-719X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Financing. The study was performed with the support of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 31 от 27.10.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. Protocol No. 31 dated 27.10.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.12.2021. **Принята к публикации:** 28.02.2022.

Article submitted: 06.12.2021. **Accepted for publication:** 28.02.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94



Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

С. В. Волошин^{1,2}, А. Д. Гарифуллин^{1,3}, А. А. Кузяева¹, Н. Н. Синицына¹, Н. Н. Алексеева¹, А. В. Шмидт¹, С. Ю. Линников¹, В. А. Шуваев¹, А. Ю. Кувшинов¹, Н. А. Потихонова¹, А. В. Сельцер¹, В. А. Балашова¹, Ж. В. Чубукина¹, А. Н. Богданов^{3,4}, С. В. Сидоркевич¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом лечения молодых и сохранных пациентов с множественной миеломой (ММ). Применение этого метода ограничено вследствие высокого потребления экономических и интеллектуальных ресурсов, низкой доступности криобанков в регионах России.

Цель исследования – оценить безопасность и терапевтический эффект ауто-ТГСК с применением некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование эффективности и безопасности использования некриоконсервированных ГСК у больных ММ, которым была выполнена аутологичная трансплантация. Количество процедур афереза ГСК составило 1 у 29 (82,9 %) пациентов, 2 – у 6 (17,1 %). После афереза ГСК хранили при температуре +4...+6 °С в медицинском холодильнике сроком до 72 ч. За 4 года ауто-ТГСК с использованием некриоконсервированных ГСК была проведена 35 пациентам с ММ. Среднее количество реинфузированных CD34⁺-клеток составило 2,63 × 10⁶/кг. Медиана времени до приживания нейтрофилов – 11 (9–14) дней. Медиана времени до приживания тромбоцитов – 12 (8–19) дней. В контрольную группу вошли 43 пациента с ММ, которым была проведена ауто-ТГСК по традиционной методике, дополнительно включающей подготовку и криоконсервацию аферезного продукта ГСК с криопротектором диметилсульфоксидом, а также последующую разморозку в день трансплантации (день 0).

Результаты. Достоверных различий по показателям жизнеспособности ГСК, частоте развития осложнений, срокам восстановления гемопоэза, потребности в заместительной гемокомпонентной терапии и времени нахождения пациентов в стационаре при сравнении безопасности трансплантации в группах с некриоконсервированными и криоконсервированными ГСК не выявлено.

Заключение. Метод краткосрочного хранения некриоконсервированных ГСК не уступает традиционному методу управляемого замораживания, является более экономичным и может быть использован в медицинских организациях, не имеющих в своем составе криобанка.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, химиотерапия, посттрансплантационные осложнения

Для цитирования: Волошин С. В., Гарифуллин А. Д., Кузяева А. А. и др. Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Онкогематология 2022;17(2):82–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94.

The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma patients

S. V. Voloshin^{1,2}, A. D. Garifullin^{1,3}, A. A. Kuzyaeva¹, N. N. Sinitsina¹, N. N. Alekseeva¹, A. V. Schmidt¹, S. Yu. Linnikov¹, V. A. Shuvaev¹, A. Yu. Kuvshinov¹, N. A. Potikhonova¹, A. V. Seltser¹, V. A. Balashova¹, Zh. V. Chubukina¹, A. N. Bogdanov^{3,4}, S. V. Sidorkevich¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁴City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Vladimirovich Voloshin servolos@gmail.com

Background. An autologous stem cell transplant (ASCT) is the standard of treatment young and fit patients with multiple myeloma (MM). The using this method of treatment is limited due to the high consumption of economic and intellectual resources, the low availability of Cryobank departments in regions of Russia.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of using non-cryopreserved peripheral blood stem cells (non-CRYO PBSCs) in patients with multiple myeloma who underwent autologous transplantation.

Materials and methods. We conducted a prospective study of the efficacy and safety of using non-CRYO PBSCs in patients with MM who underwent ASCT. The number of PBSCs apheresis procedures in 82.9 % ($n = 29$ pts) was 1 day, and in 17.1 % ($n = 6$ pts) was 2 days. After apheresis, PBSCs were stored at a temperature of $+4...+6$ °C in a blood bank refrigerator for up to 72 hours. During 4 years, ASCT using non-CRYO PBSCs was performed in 35 patients with MM. The average number CD34⁺ cell dose was 2.63×10^6 /kg. The median time to neutrophil engraftment was 11 days (range from 9 to 14). The median time to platelet engraftment was 12 days (range from 8 to 19). The control group included 43 patients with MM, who underwent PBSCs ASCT according to the traditional method, including preparation and cryopreservation of the apheresis product of PBSCs with cryoprotectant dimethyl sulfoxide, as well as subsequent defrosting on the day of transplantation (day 0).

Results. There were no significant differences comparing the safety of ASCT in non-CRYO and CRYO PBSCs groups among such parameters as the viability of PBSCs, the frequency of complications, the time of hematopoietic engraftment, the need for platelet and red blood cells transfusion therapy, and time of hospitalization.

Conclusion. Hence, the method of short-term storing non-CRYO PBSCs is not inferior to the traditional method of controlled freezing, is more economical and can be used in medical organizations that do not have a Cryobank in their structure.

Key words: multiple myeloma, transplantation, hematopoietic stem cells, chemotherapy, post-transplant complications

For citation: Voloshin S.V., Garifullin A.D., Kuzyaeva A.A. et al. The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):82–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94.

Введение

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается неотъемлемым компонентом программной терапии у молодых и/или сохранных по коморбидности пациентов с множественной миеломой и некоторыми другими нозологическими формами лимфопролиферативных новообразований [1]. Высокая потребность применения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) сопровождается рядом проблем, связанных со сбором, хранением, транспортировкой и сохранением жизнеспособности продуктов ГСК. Ранее взвесь ГСК получали из костного мозга путем многократных пункций подвздошных костей. В настоящее время повсеместно используется методика сбора ГСК из периферической крови с помощью специальных аппаратов-сепараторов.

При аутологичной трансплантации ГСК периферической крови обычно подвергаются криоконсервации сразу после сбора, в то время как при аллогенной трансплантации ГСК донора обычно вводят больному в течение 24 ч после процедуры афереза. Наличие этапа криоконсервации является ключевым неблагоприятным фактором, влияющим на количество и функциональное состояние жизнеспособных ГСК. Считается, что большая часть повреждений стволовых

клеток связана с образованием кристаллов льда при программном замораживании, несмотря на применение криопротектора диметилсульфоксида (ДМСО). Криопротективное действие при замерзании биоматериала обеспечивается снижением кристаллообразования за счет появления сильных водородных связей между ДМСО и молекулами воды [2]. В то же время добавление раствора криопротектора к взвеси ГСК сопровождается реакцией с выделением тепла, что также оказывает влияние на количество CD34⁺-клеток и, как следствие, на качество трансплантата. Резкий перепад температуры от -180 до $+40$ °C при размораживании тоже подвергает разрушению часть заготовленных ГСК.

Нередко при аллогенной трансплантации продукт афереза от неродственного донора приходится доставлять из центров, где были собраны ГСК, к месту проведения трансплантации. В некоторых случаях время транспортировки занимает до 48 ч. В целях получения оптимального количества ГСК и сохранения максимальной жизнеспособности некоторые центры проводят сбор стволовых клеток в течение 2 последовательных дней. Продукт афереза от 1-го дня хранят в холодильнике до завершения сбора стволовых клеток на 2-й день и обе порции транспортируют одновременно в трансплантационный центр.

Использование ГСК без криоконсервации с последующей аутологичной трансплантацией достаточно ограничено в первую очередь жизнеспособностью ГСК, зависящей от качества трансплантата, условий и длительности его хранения. Не существует единого мнения по условиям хранения и транспортировки продуктов гемопоэтических клеток. Стандарты Национальной программы донорства костного мозга рекомендуют проводить реинфузию ГСК в течение 24 ч после сбора, при этом температура транспортировки определяется трансплантационным центром [3]. Стандарты для трансплантатов не содержат рекомендаций по конкретной температуре транспортировки, а определяют диапазон температур от 1 до 24 °С [4, 5].

Согласно Приказу Минздрава России от 12.12.2018 № 875н, хранение ГСК осуществляется при температуре +22 °С не более 8 ч от момента их забора (заготовки) и при температуре +4...+6 °С от 8 до 72 ч от момента их забора (заготовки). Это практически полностью удовлетворяет нужды аллогенной трансплантации и резко ограничивает возможность применения некриоконсервированных ГСК при ауто-ТГСК вследствие большей чем 3 сут продолжительности большинства кондиционирующих режимов.

Эффективность применения ауто-ТГСК ввиду отсутствия возможности криоконсервации продуктов афереза и субоптимального количества ГСК определяет необходимость использования щадящего режима хранения заготовленных стволовых клеток.

В статье представлены собственные данные по использованию некриоконсервированных ГСК для аутологичной трансплантации при множественной миеломе.

Цель исследования – оценить безопасность проведения и терапевтический эффект аутологичной трансплантации у больных множественной миеломой в зависимости от метода хранения аферезного продукта ГСК.

Материалы и методы

Нами проведено сравнение показателей жизнеспособности ГСК и эффективности ауто-ТГСК у 78 больных множественной миеломой. Все пациенты получали стандартные бортезомиб- и/или леналидомидсодержащие терапевтические программы и находились в ремиссии заболевания (частичный ответ и более) на момент начала трансплантации. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Мобилизация ГСК проводилась с использованием циклофосфида в дозе 1,5 г/м² или винорелбина в дозе 35 мг/м² (максимально 60 мг) с последующей стимуляцией филграстимом в дозе 5 мкг/кг 2 раза в сутки. Аферез ГСК выполняли с помощью систем аппаратного цитафереза типа Terumo BCT Spectra Optia Apheresis System® (Terumo Corporation, Япония) или Haemonetic MCS+® при концентрации CD34⁺-клеток более 20 в 1 мкл периферической крови.

Продукт афереза ГСК для группы пациентов, у которых использовали некриоконсервированные ГСК (группа не-КРИО), хранили в медицинском холодильнике при температуре от +4 до +6 °С в полимерном пакете в присутствии многокомпонентного раствора антикоагулянта на основе цитрата натрия (типа ACD Solution, formula A® (ACD-A)) сроком до 72 ч. Для группы пациентов, у которых использовали криоконсервированные ГСК (группа КРИО), аферезный продукт с присутствием ДМСО криоконсервировали и хранили при сверхнизких температурах в условиях криобанка.

Кондиционирование осуществляли при использовании стандартного режима MEL200 [6]. Данный режим позволяет проводить реинфузию ГСК в сроки до 72 ч от момента их заготовки. Ауто-ТГСК проводили в условиях боксированных палат блока интенсивной терапии. На 0-й день трансплантации криопакеты с криоконсервированными ГСК извлекали из хранилища с жидким азотом, размораживали на водяной бане при температуре 40 °С до исчезновения кристаллов льда, смешивали в равных долях с 5 % раствором альбумина и проводили реинфузию пациенту. В случае использования некриоконсервированных ГСК продукт афереза вынимали из холодильника, покачивали в течение 10–30 с до полного однородного перемешивания и проводили его реинфузию. Инфузию ГСК осуществляли через подогреватель растворов и гемокомпонентных сред (Biegler Medizin Elektronik BW 585) при установленной температуре 37 °С.

Все пациенты в период постцитостатической цитопении получали профилактику инфекций противовирусными, противогрибковыми, антибактериальными препаратами и заместительную гемокомпонентную терапию по показаниям. Фебрильная нейтропения определялась как сочетание количества гранулоцитов ниже 500 клеток/мкл и температуры выше 38 °С. Выписку пациентов проводили при удовлетворительном состоянии, при уровне нейтрофилов >1000 в 1 мкл в течение 3 последовательных дней, уровне тромбоцитов >25 тыс. в 1 мкл, отсутствии необходимости переливания компонентов крови и признаков активного инфекционного процесса.

Для оценки безопасности проведения аутологичной трансплантации при применении различных методов хранения ГСК периферической крови нами было проведено сравнение основных параметров трансплантатов, характеризующих их пригодность к использованию. При этом жизнеспособность ГСК оценивалась дважды (после афереза и непосредственно перед реинфузией) по количеству клеток CD34⁺ и 7-AAD⁻ (7-аминоактиномицин D), а также колониеобразующей способности.

Количество CD34⁺-клеток в аферезном продукте и их жизнеспособность (уровень 7-AAD⁻-клеток) определяли методом проточной цитометрии на аппарате Cytomics FC 500. Флуорохром 7-AAD – флуоресцентный

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 78)

Table 1. Characteristics of patients (n = 78)

Характеристика Characteristic	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	Всего Total
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	57 (42–72)	57 (39–72)	57 (39–72)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	17 (48)	25 (58)	42 (54)
женский female	18 (52)	18 (42)	36 (46)
Иммунологический тип, n (%): Immunological type, n (%):			
IgG	23 (29)	35 (45)	58 (74)
IgA	8 (10)	4 (5)	12 (15)
подтип κ κ subtype	21 (27)	25 (32)	46 (59)
подтип λ λ subtype	13 (16)	14 (18)	27 (34)
миелома Бенс-Джонса Bence-Jones myeloma	1 (1)	2 (2)	3 (3)
миелома легких цепей light chain myeloma	2 (2)	2 (2)	4 (4)
несекретирующая миелома nonsecreting myeloma	1 (1)	0	1 (1)
Стадия по ISS (n = 49), n (%): ISS stage (n = 49), n (%):	21	28	49
I	7 (14)	9 (18)	16 (32)
II	3 (6)	2 (4)	5 (10)
III	11 (22)	17 (36)	28 (58)
Стадия по R-ISS (n = 43), n (%): R-ISS stage (n = 43), n (%):	17	26	43
I	3 (7)	7 (16)	10 (23)
II	8 (19)	6 (14)	14 (33)
III	6 (14)	13 (30)	19 (44)
Количество линий терапии, проведенных перед трансплантацией, n (%): Number of therapy lines before transplantation, n (%):			
1	29 (37)	18 (23)	47 (60)
2	4 (5)	13 (17)	17 (22)
≥3	2 (2)	12 (16)	14 (18)

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: группа не-КРИО – пациенты, у которых использовали некриоконсервированные ГСК; группа КРИО – пациенты, у которых использовали криоконсервированные ГСК; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная ISS.

Note. Here and in tables 2–6: non-CRYO group – patients in whom non-cryopreserved HSCs were used; CRYO group – patients in whom cryopreserved HSCs were used; HSC – hematopoietic stem cells; ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS.

маркер, проникающий через поврежденные клеточные мембраны и связывающийся с двуспиральной ДНК. Через интактные мембраны данное вещество не проникает, поэтому живые клетки не окрашиваются 7-AAD при флуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии.

Для изучения колониеобразующей активности ГСК была использована готовая метилцеллюлозная среда MethoCult GF+H4435, содержащая факторы роста. Инкубирование проводили в CO₂-инкубаторе марки Binder GmbH с непрерывной автоматической подачей газового состава (10 % концентрации CO₂,

5 % концентрации O₂, 85 % концентрации N₂) при температуре +37 °C и относительной влажности 100 %. Оценку результатов колониеобразующей способности проводили на 14-й день культивирования с помощью световой микроскопии на инвертируемом микроскопе путем подсчета колоний.

Статистические методы. Анализ выполняли с помощью методов описательной статистики для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Данные представлены в виде частоты (процент) или медианы (диапазон). Для сравнения несвязанных совокупностей использовали

двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни для выборок с нормальным и ненормальным распределениями соответственно. Для сравнения связанных совокупностей применяли парный *t*-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ указывало на достоверность результатов сравнения. Для проведения статистического анализа использовали программы Excel и Statistica 10.0.

Результаты

Показатели жизнеспособности ГСК после афереза и при реинфузии. Медиана количества CD34⁺-клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) на момент афереза ГСК в группе не-КРИО составила 5,54 (1,34–11,0), в группе КРИО – 5,53 (0,9–17,3). Абсолютное количество CD34⁺-клеток ($\times 10^9/\text{л}$) аферезного продукта составило 2,1 (0,55–6,171) и 2,02 (0,07–6,32) соответственно ($p > 0,05$). При сравнении в группах КРИО и не-КРИО абсолютного количества CD34⁺-клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) и уровня 7-AAD⁻-клеток достоверных различий также не выявлено. Отмечено увеличение показателя «процент утраты количества CD34⁺-клеток от момента завершения афереза до момента реинфузии» в группе КРИО, что, вероятно, обусловлено воздействием температурных факторов и ДМСО. Объем продукта, содержащего CD34⁺-клетки на момент реинфузии, был больше в группе КРИО, что связано с наличием раствора ДМСО в криопакетах. Количество гранулоцитарно-макрофагальных и макрофагальных колоний на момент реинфузии ГСК было больше в группе не-КРИО ($p < 0,05$). Различий по общему количеству колоний в группах сравнения не выявлено.

Разница в абсолютном количестве CD34⁺-клеток ($\times 10^9/\text{л}$) при реинфузии была обусловлена разведением в равных пропорциях продукта афереза раствором ДМСО в группе КРИО, что подтверждается отсутствием различий при расчете количества реинфузированных CD34⁺-клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) в группах не-КРИО и КРИО.

По данным проточной цитометрии отмечена тенденция к лучшему сохранению CD34⁺-клеток от момента афереза до момента реинфузии ГСК в группе не-КРИО, чем в КРИО. Подробное описание представлено в табл. 2.

Инфузионные реакции и восстановление костномозгового кроветворения. В обеих группах сравнения тяжелые инфузионные реакции в день 0 не отмечены. Типичные для инфузаций криоконсервированных с ДМСО ГСК явления (тошнота и рвота, тахикардия, повышение уровней общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов) полностью отсутствовали в группе не-КРИО.

У 29 (67,4 %) из 43 пациентов группы КРИО при проведении реинфузии ГСК были отмечены ≥ 1 реакции на ДМСО: тошнота/рвота – у 7 (16,3 %), тахикардия > 90 уд/мин – у 16 (37,2 %), боли стенокардитического характера – у 3 (7,0 %), повышение артериального

давления – у 6 (13,9 %), повышение уровней общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) выше верхней границы нормы – у 5 (11,6 %). При этом у всех пациентов обеих групп было констатировано полноценное восстановление кроветворения на момент выписки из стационара. Восстановление количества нейтрофилов было достигнуто на 11-й (9–14-й) день и тромбоцитов – на 12-й (8–19-й) день в группе не-КРИО, на 10-й (8–14-й) и 12-й (8–20-й) день соответственно в группе КРИО (табл. 3).

Осложнения в посттрансплантационном периоде. Среди осложнений посттрансплантационного периода в обеих группах были отмечены фебрильная нейтропения, энтеропатия/энтероколит, мукозит слизистой оболочки полости рта, сепсис/бактериемия, пневмония. Выявлено отсутствие достоверных различий в частоте развития осложнений в группах не-КРИО и КРИО, за исключением энтеропатии/энтероколита. В большинстве случаев в обеих группах выраженность энтеропатии/энтероколита не превышала II степени токсичности по критериям СТС-АЕ v.4.02. Сводные данные представлены в табл. 4.

Эффективность терапии. До проведения ауто-ТГСК частота достижения частичного ответа в группе не-КРИО составляла 37 % (13/35), очень хорошего частичного ответа – 40 % (14/35), полного ответа – 23 % (8/35); в группе КРИО – 72 % (31/43), 14 % (6/43) и 14 % (6/43) соответственно. Проведение трансплантации ГСК позволило улучшить эффективность лечения больных множественной миеломой в обеих группах, в том числе по частоте полных ответов, детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) и негативным статусам при оценке результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

После ауто-ТГСК в группе не-КРИО частичный ответ был констатирован у 23 % (8/35) пациентов, очень хороший частичный ответ – у 40 % (14/35), полный ответ – у 37 % (13/35), в группе КРИО – у 47 % (20/43), 21 % (9/43) и 32 % (14/43) соответственно.

У 48 пациентов была проведена оценка МОБ-статуса до и после ауто-ТГСК. Частота МОБ-отрицательного ответа в группе не-КРИО ($n = 23$) до трансплантации составила 8,7 % (2/23), после трансплантации – 21,7 % (5/23), в группе КРИО ($n = 25$) – 4 % (1/25) и 12 % (3/25) соответственно.

На день +100 после ауто-ТГСК был проанализирован ПЭТ/КТ-ответ у 22 пациентов: у 13 – группы не-КРИО и у 9 – группы КРИО. ПЭТ/КТ-отрицательный ответ констатирован у 53,8 % (7/13) и у 44,4 % (4/9) пациентов соответственно. Данные представлены на рис. 1, 2.

В итоге проведение ауто-ТГСК позволило увеличить глубину ответа у 25 больных множественной миеломой, при этом достоверных различий между однотипными категориями в группах не-КРИО и КРИО не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп сравнения).

Таблица 2. Показатели жизнеспособности и колониеобразующая способность ГСК

Table 2. Viability parameters and colony-forming ability of HSCs

Показатель Parameter	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Количество CD34 ⁺ -клеток (аферез), × 10 ⁶ /кг Number of CD34 ⁺ cells (apheresis), × 10 ⁶ /kg	5,48 ± 3,13	5,1 ± 2,98	0,59
Количество CD34 ⁺ -клеток (реинфузия), × 10 ⁶ /кг Number of CD34 ⁺ cells (reinfusion), × 10 ⁶ /kg	2,71 ± 1,36	2,49 ± 1,17	0,44
Абсолютное количество CD34 ⁺ -клеток (аферез), × 10 ⁹ /л Absolute number of CD34 ⁺ cells (apheresis), × 10 ⁹ /L	2,21 ± 1,53	1,86 ± 1,3	0,3
Абсолютное количество CD34 ⁺ -клеток (реинфузия), × 10 ⁹ /л Absolute number of CD34 ⁺ cells (reinfusion), × 10 ⁹ /L	1,44 ± 1,06	0,65 ± 0,49	0,00005
Процент утраты количества CD34 ⁺ -клеток от момента афереза до момента реинфузии Percentage of CD34 ⁺ cell loss from apheresis to reinfusion	34,8 ± 20,8	66,6 ± 23,9	0,002
Объем продукта (аферез), мл Product volume (apheresis), ml	207,83 ± 66,88	207,27 ± 64,76	0,97
Объем продукта (реинфузия), мл Product volume (reinfusion), ml	155,44 ± 64,5	193,95 ± 52,72	0,005
Содержание 7-AAD ⁻ -продукта (аферез), % Content of 7-AAD ⁻ -product (apheresis), %	98,65 ± 1,64	99,11 ± 1,35	0,08
Содержание 7-AAD ⁻ -продукта (реинфузия), % Content of 7-AAD ⁻ -product (reinfusion), %	93,07 ± 4,64	90,58 ± 7,32	0,09
Количество колоний БОЕ-Э (аферез) Number of BFU-E colonies (apheresis)	214,78 ± 64,8	195,19 ± 83,31	0,28
Количество колоний БОЕ-Э (реинфузия) Number of BFU-E colonies (reinfusion)	154,04 ± 83,03	137,19 ± 69,97	0,38
Количество колоний КОЕ-Г (аферез) Number of CFU-G colonies (apheresis)	141,06 ± 36,42	138,58 ± 62,22	0,84
Количество колоний КОЕ-Г (реинфузия) Number of CFU-G colonies (reinfusion)	111,03 ± 53,01	92,61 ± 55,11	0,19
Количество колоний КОЕ-ГМ (аферез) Number of CFU-GM colonies (apheresis)	28,76 ± 20,94	26,50 ± 12,63	0,6
Количество колоний КОЕ-ГМ (реинфузия) Number of CFU-GM colonies (reinfusion)	19,85 ± 16,58	11,42 ± 9,19	0,01
Количество колоний КОЕ-ГЭММ (аферез) Number of CFU-GEMM colonies (apheresis)	9,10 ± 4,79	9,47 ± 4,15	0,75
Количество колоний КОЕ-ГЭММ (реинфузия) Number of CFU-GEMM colonies (reinfusion)	6,73 ± 4,32	6,64 ± 3,65	0,93
Количество колоний КОЕ-М (аферез) Number of CFU-M colonies (apheresis)	14,51 ± 6,53	14,0 ± 8,15	0,78
Количество колоний КОЕ-М (реинфузия) Number of CFU-M colonies (reinfusion)	16,33 ± 9,68	9,73 ± 8,03	0,008
Отсутствие колоний (роста), количество случаев (аферез) Absence of colonies (growth), number of cases (apheresis)	1	1	
Отсутствие колоний (роста), количество случаев (реинфузия) Absence of colonies (growth), number of cases (reinfusion)	5	6	
Колониеобразующая способность, общее количество колоний (аферез) Colony-forming capacity, total number of colonies (apheresis)	404,97 ± 80,62	420,86 ± 89,05	0,46
Колониеобразующая способность, общее количество колоний (реинфузия) Colony-forming capacity, total number of colonies (reinfusion)	306,71 ± 138,66	257,55 ± 126,46	0,14

Примечание. 7-AAD – 7-аминоактиномицин D; БОЕ-Э – бурстобразующая единица эритроцитарная; КОЕ – колониеобразующая единица (Г – гранулоцитарная, ГМ – гранулоцитарно-макрофагальная, ГЭММ – смешанная (гранулоцитарная, эритроцитарная, макрофагальная, мегакариоцитарная), М – макрофагальная).

Note. 7-AAD – 7-aminoactinomycin D; BFU-E – burst-forming unit-erythroid; CFU – colony-forming unit (G – granulocyte, GM – granulocyte-macrophage, GEMM – mixed (granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte), M – macrophage).

Таблица 3. Сроки восстановления показателей крови, гемотрансфузии и сроки госпитализации пациентов после реинфузии ГСК**Table 3.** Blood recovery, blood transfusion and hospitalization duration of patients after HSC reinfusion

Показатель Parameter	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Количество дней от реинфузии ГСК до завершения тромбоцитопении IV степени ($>25 \times 10^9/\text{л}$) Days from HSC reinfusion to resolution of grade IV thrombocytopenia ($>25 \times 10^9/\text{L}$)	12 (8–19)	12 (8–20)	0,71
Количество дней от реинфузии ГСК до завершения нейтропении III степени (гранулоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$) Days from HSC reinfusion to resolution of grade III neutropenia (granulocytes $>1.0 \times 10^9/\text{L}$)	11 (9–14)	10 (8–14)	0,1
Число трансфузий тромбоконцентрата, количество донорских доз Number of platelet concentrate transfusions, number of donor doses	4 (2–8)	4 (1–8)	0,35
Число трансфузий эритроцитарной массы, количество донорских доз Number of RBC transfusions, number of donor doses	1 (0–6)	1 (0–3)	0,18
Количество дней нахождения пациентов в стационаре после трансплантации Days of hospitalization after transplantation	17 (13–26)	16 (11–24)	0,59

Таблица 4. Посттрансплантационные осложнения у больных множественной миеломой**Table 4.** Post-transplant complications in multiple myeloma patients

Осложнение Complication	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	13 (37)	21 (49)	0,15
Энтеропатия/энтероколит Enteropathy/enterocolitis	20 (57)	13 (30)	0,02
Мукозит ротовой полости \geq II степени тяжести Oral mucositis \geq II degree of severity	15 (42)	20 (46)	0,37
Сепсис/бактериемия Sepsis/bacteremia	0	2 (5)	
Пневмония Pneumonia	2 (6)	2 (5)	0,41
Смертность в течение 100 дней после трансплантации Mortality within 100 days after transplantation	0	0	
Отсутствие осложнений No complications	6 (17)	6 (14)	0,35

При оценке 2-летней беспродвинутой выживаемости от момента ауто-ТГСК (день 0) получены следующие результаты: 96 и 82 % в группах не-КРИО и КРИО соответственно ($p = 0,2$). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18 мес. Выявленная тенденция требует дальнейшего наблюдения и последующей оценки выживаемости (рис. 3).

Обсуждение

Использование некриоконсервированных стволовых клеток для трансплантации имеет больше преимуществ, чем недостатков (табл. 5) [7–11].

G.J. Ruiz-Argüelles и соавт. продемонстрировали, что трансплантация с некриоконсервированными ГСК периферической крови возможна. Тем не менее в этом исследовании использовалось однократное применение мелфалана в миелоаблативных дозах для пациентов с лимфомой, миеломой и лейкозами. Применение такого режима кондиционирования было обусловлено метаболизмом мелфалана вплоть до отсутствия его следов через 1 ч после завершения введения в крови и через 6 ч в моче, обеспечивающим возможность введения сохраненных некриоконсервированных ГСК в максимально короткие сроки [12]. В других исследованиях

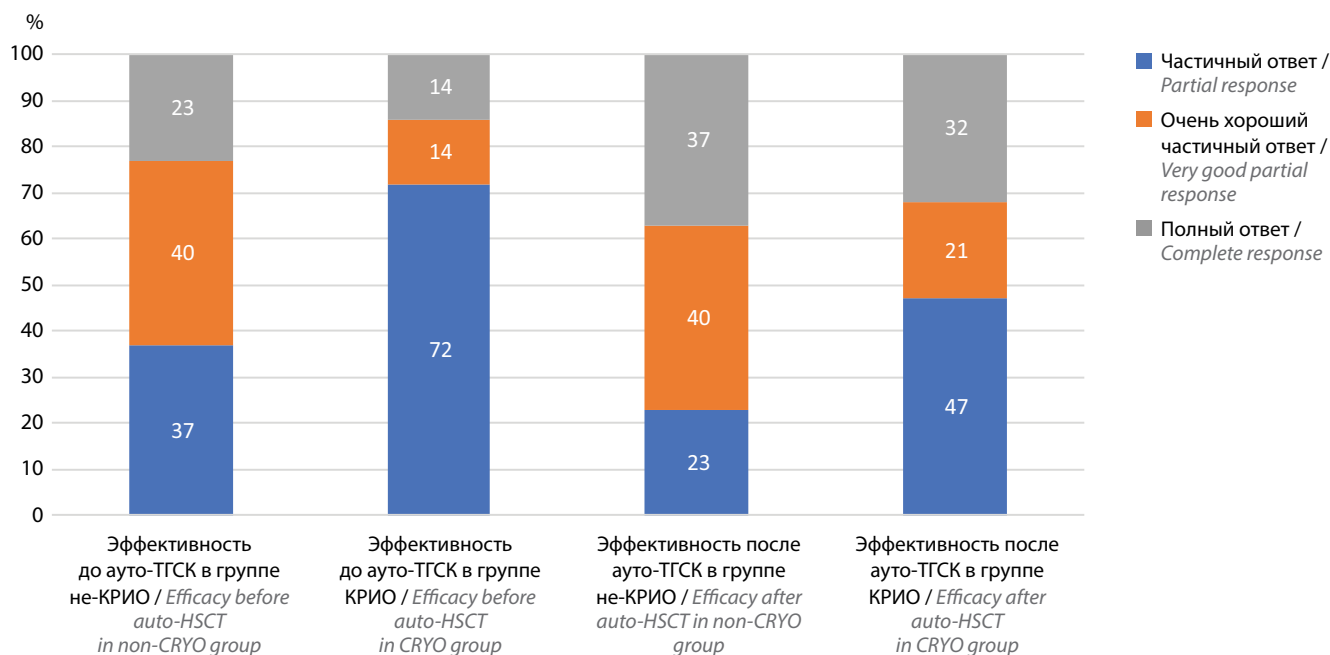


Рис. 1. Эффективность ауто-ТГСК у больных множественной миеломой. Здесь и на рис. 2, 3: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; группа не-КРИО – пациенты, у которых использовали некриоконсервированные гемопоэтические стволовые клетки; группа КРИО – пациенты, у которых использовали криоконсервированные гемопоэтические стволовые клетки
Fig. 1. Efficacy of auto-HSCT in multiple myeloma patients. Here and in Fig. 2, 3: auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; non-CRYO group – patients in whom non-cryopreserved HSCs were used; CRYO group – patients in whom cryopreserved HSCs were used

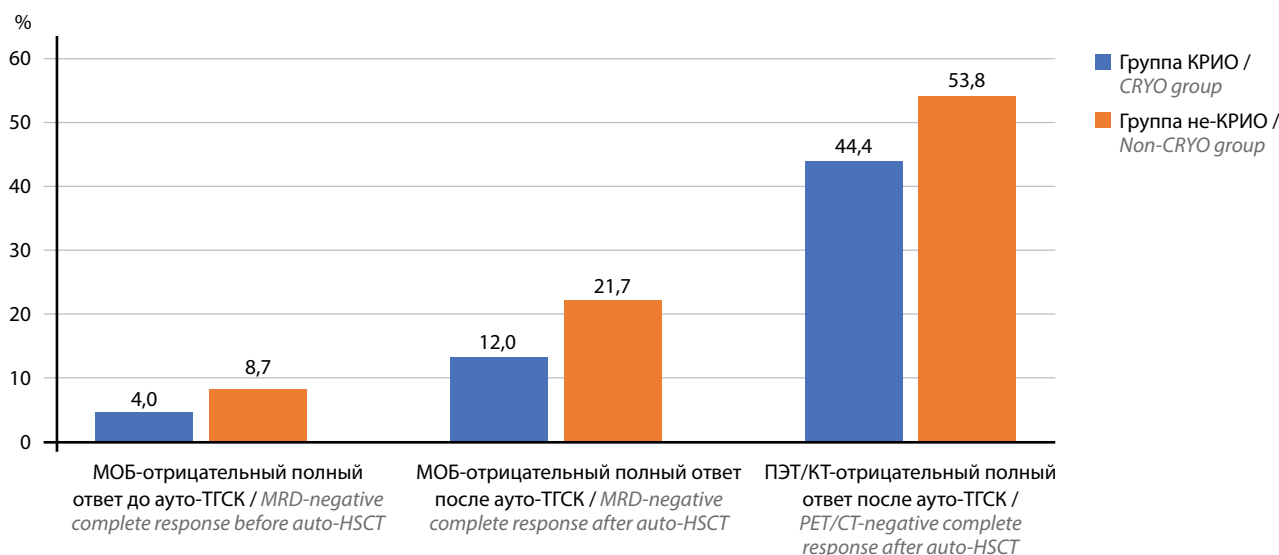


Рис. 2. Частота достижения МОБ- и ПЭТ/КТ-отрицательных полных ответов у больных множественной миеломой. МОБ – минимальная остаточная болезнь; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
Fig. 2. The frequency of achieving MRD- and PET/CT-negative complete responses in multiple myeloma patients. MRD – minimal residual disease; PET/CT – positron emission tomography combined with computed tomography

трансплантация проводилась через 8–24 ч после мелфалана в дозе 140–220 мг/м² [13, 14].

При обзоре литературы нами не обнаружено проспективных или рандомизированных исследований по сравнению результатов трансплантации ГСК в зависимости от варианта хранения. Однако удалось найти статьи с данными о трансплантациях с использованием некриоконсервированных ГСК при множественной миеломе [7, 8,

14–20]. В общей сложности 935 пациентам была проведена трансплантация ГСК без криоконсервации. В течение 100 дней после трансплантации 20 пациентов умерли, т. е. общий показатель смертности, связанной с трансплантацией, составил 2,14 (0–9,6) %. Сообщалось о смерти от инфекций, сердечной недостаточности, интерстициального пневмонита и веноокклюзионной болезни. В нашем исследовании все пациенты

были выписаны из стационара после восстановления гемопоэза и оставались живы на день +100 после трансплантации. Сроки восстановления кроветворения были обусловлены уровнями нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием потребности в сопутствующей терапии. Данные сроки имели достаточно широкий диапазон и были уникальными для каждого исследования. При этом медиана времени восстановления количества нейтрофилов ко-

лебалась между 8-м и 14-м днями, медиана времени восстановления тромбоцитов – между 10-м и 17-м днями. В исследованиях A. Lopez-Otero и соавт., A. Kardduss-Urueta и соавт. сообщалось о случаях с затяжным восстановлением гемопоэза, нормализацией уровня нейтрофилов к 39–53-му дню, тромбоцитов – к 73–83-му дню, что у части пациентов было обусловлено гипопластичным состоянием костного мозга после предшествующих многочисленных линий терапии [7, 18].

В нашем исследовании продемонстрировано, что проведение ауто-ТГСК с использованием некриоконсервированных ГСК у больных множественной миеломой возможно и безопасно, а результаты восстановления гемопоэза соотносятся с данными мировой литературы (табл. 6).

Сравнение собственных результатов по использованию традиционного метода трансплантации ГСК, криоконсервированных в растворе ДМСО, с данными медицинской литературы также не выявило отличий. Обращает внимание отсутствие летальных исходов при проведении трансплантации в нашем учреждении, что, вероятно, связано с системой отбора кандидатов для трансплантации, корректной сопроводительной терапией, в том числе с адекватной профилактикой и лечением осложнений инфекционного и неинфекционного характера (табл. 7) [19, 21–23].

Еще одним параметром оценки эффективности трансплантации можно считать показатель беспрогрессивной выживаемости. В нашем исследовании

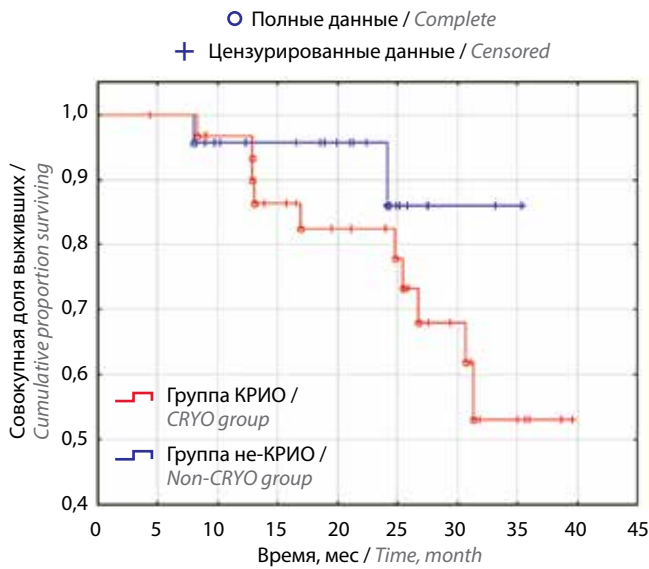


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость в группах не-КРИО и КРИО
Fig. 3. Progression-free survival in the non-CRYO and CRYO groups

Таблица 5. Преимущества и недостатки использования некриоконсервированных ГСК
Table 5. Advantages and disadvantages of using non-cryopreserved HSCs

Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Отсутствие значительного снижения жизнеспособности собранных стволовых клеток при условии проведения инфузии в течение 3 дней после сбора No significant reduction in viability of harvested stem cells when infused within 3 days of collection	Ограничение использования некоторых традиционных схем высокодозной химиотерапии в результате ограничения срока хранения стволовых клеток Limitation of some conventional high-dose chemotherapy regimens as a result of reduced stem cell storage period
Предотвращение токсичности диметилсульфоксида Preventing Dimethyl Sulfoxide toxicity	Требуется большая координация в соблюдении сроков и этапов мобилизации стволовых клеток, афереза, введения высокодозной химиотерапии и реинфузии стволовых клеток, особенно при выполнении этих этапов в разных подразделениях лечебно-профилактических учреждений Greater coordination is required in observing the terms and stages of stem cell mobilization, apheresis, high-dose chemotherapy and stem cell reinfusion, especially when these stages are performed in different departments of medical institutions
Расширение числа центров, предлагающих аутологичную трансплантацию Increase in the number of centers providing autologous transplantation	
Сокращение расходов на трансплантацию Reducing transplant costs	
Простота внедрения Ease of implementation	

Таблица 6. Ретроспективные исследования аутологичной трансплантации некриоконсервированных ГСК при множественной миеломе

Table 6. Retrospective studies of autologous transplantation with non-cryopreserved HSCs in multiple myeloma

Автор, год Author, year	Число пациентов, N Number of patients, N	Медиана CD34, × 10 ⁶ /кг Median CD34, × 10 ⁶ /kg	Время восстановления количества нейтрофилов (диапазон), дни Neutrophil count recovery time (range), days	Время восстановления количества тромбоцитов (диапазон), дни Platelet count recovery time (range), days	Смертность в течение 100 дней после трансплантации, n/N (%) Mortality within 100 days after transplantation, n/N (%)	Неприживление трансплантата, n/N Graft non-engraftment, n/N
A. Lopez-Otero и соавт., 2009 [7] A. Lopez-Otero et al., 2009 [7]	31	7,56	27 (0–53)	37 (0–73)	3/31 (9,6)	Нет данных No data
S.K. Jasuja и соавт., 2010 [8] S.K. Jasuja et al., 2010 [8]	6	2,5	12	14	0/6 (0)	Нет данных No data
M. Ramzi и соавт., 2012 [14] M. Ramzi et al., 2012 [14]	38	3,6	11 (9–21)	13 (10–31)	0/38 (0)	0/38
S. Kayal и соавт., 2014 [15] S. Kayal et al., 2014 [15]	92	2,9	10 (8–27)	14 (9–38)	3/92 (3,2)	0/98
М.А. Bekadja и соавт., 2017 [16] M.A. Bekadja et al., 2017 [16]	240	5,7	10 (6–17)	13 (9–24)	3/240 (1,3)	Нет данных No data
R. Naithani и соавт., 2018 [17] R. Naithani et al., 2018 [17]	59	3,6	11 (9–14)	11 (9–32)	1/59 (1,7)	1/59
A. Kardduss-Urueta и соавт., 2018 [18] A. Kardduss-Urueta et al., 2018 [18]	219	3,6	14 (9–39)	16 (7–83)	3/216 (1,4)	0/216
M. Sarmiento и соавт., 2018 [19] M. Sarmiento et al., 2018 [19]	29	5,1	8 (8–11)	10 (8–11)	0/29 (0)	0/29
U. Kulkarni и соавт., 2018 [20] U. Kulkarni et al., 2018 [20]	224	4,87	12 (9–22)	17 (10–44)	7/224 (3,1)	1/224
С.В. Волошин и соавт., 2021 (настоящее исследование) S.V. Voloshin et al., 2021 (present study)	35	2,63	11 (9–14)	12 (8–19)*	0/35 (0)	0/35

*Восстановление количества тромбоцитов >25 × 10⁹/л.*Recovery of platelet count >25 × 10⁹/L.

медиана беспродвижной выживаемости в группе не-КРИО не была достигнута, 2-летняя беспродвижная выживаемость составила 96 %, что сопоставимо с результатами исследований М.А. Bekadja и соавт.

(беспродвижная выживаемость 94 % на отрезке 30 мес при медиане наблюдения 10 мес) [16], М. Ramzi и соавт. (медиана беспродвижной выживаемости 27 мес при медиане наблюдения 31 мес) [14].

Таблица 7. Ретроспективные исследования аутологичной трансплантации криоконсервированных ГСК при множественной миеломе**Table 7. Retrospective studies of autologous transplantation with cryopreserved HSCs in multiple myeloma**

Автор, год Author, year	Число пациентов, N Number of patients, N	Медиана CD34, × 10 ⁶ /кг Median CD34, × 10 ⁶ /kg	Неприживление трансплантата, n/N Graft non-engraftment, n/N	Время восстановления количества нейтрофилов (диапазон), дни Neutrophil count recovery time (range), days	Время восстановления количества тромбоцитов (диапазон), дни Platelet count recovery time (range), days	Смертность в течение 100 дней после трансплантации, n/N (%) Mortality within 100 days after transplantation, n/N (%)
С.В. Волошин и соавт., 2021 (настоящее исследование) S.V. Voloshin et al., 2021 (present study)	43	2,59	0/43	10 (8–14)	12 (8–20)*	0
J.S. Kim и соавт., 2009 [21] J.S. Kim et al., 2009 [21]	197	8,42	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	1,5
М. Krejci и соавт., 2005 [22] M. Krejci et al., 2005 [22]	133	4,7	0/133	13 (10–27)	13 (10–56)	3,0
D. O'Shea и соавт., 2006 [23] D. O'Shea et al., 2006 [23]	211	3,4	0/211	15 (10–32)	17 (11–48)	1,4
M. Sarmiento и соавт., 2018 [19] M. Sarmiento et al., 2018 [19]	40	4,9	0/40	12 (12–18)	14 (12–18)	Нет данных No data

*Восстановление количества тромбоцитов >25 × 10⁹/л.*Recovery of platelet count >25 × 10⁹/L.

Несмотря на нежелательные явления, связанные непосредственно с ДМСО, в группе КРИО, использование обоих типов трансплантата не сопровождалось изменением частоты посттрансплантационных осложнений инфекционного и неинфекционного генеза и, как следствие, не приводило к изменению сроков госпитализации, потребности в заместительной гемокомпонентной и сопроводительной терапии. По нашему мнению, эти результаты имеют наибольшее значение, поскольку они подтверждают безопасность трансплантации ГСК без криоконсервации и контролируемое течение посттрансплантационного периода.

Заключение

Метод краткосрочного хранения некриоконсервированных ГСК не уступает традиционному методу

с управляемым замораживанием. Данный метод снижает частоту осложнений и токсических эффектов от введения ДМСО при реинфузии, а также уменьшает экономические затраты, связанные с процессами криоконсервирования и благодаря исключению этапов замораживания, хранения и размораживания ГСК. В перспективе применение некриоконсервированных ГСК может увеличить эффективность и доступность аутологичных трансплантаций за счет вовлечения в процесс оказания медицинской помощи учреждений, имеющих инфраструктуру для лечения больных со злокачественными новообразованиями кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей, при отсутствии в медицинских организациях структурных подразделений, обеспечивающих процесс криоконсервирования биологических сред и их хранение.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ljungman P., Bregni M., Brune M. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219–34. DOI: 10.1038/bmt.2009.141.
- Цунаева А.А., Аграненко В.А., Федорова Л.И. и др. Криоконсервирование клеточных суспензий. Киев: Наукова думка, 1983. 240 с. [Tsunaeva A.A., Agranenkov V.A., Fedorova L.I. et al. Cryopreservation of cell suspensions. Kiev: Naukova Dumka, 1983. 240 p. (In Russ.)].
- NMDP Standards, 18th edn. St. Paul., MN: National Donor Program, 2002. Available at: <https://bethematch.org/about-us/global-transplant-network/standards/>. (date of the application 25.10.2021).
- FACT Standards, 2nd edn., 2002. Available at: <http://www.factwebsite.org/Standards/>. (date of the application 25.10.2021).
- JACIE Standards, 2nd edn June, 2003. Available at: <https://www.ebmt.org/accreditation/jacie-standards>. (date of the application 25.10.2021).
- Atkinson K. The BMT data book: a manual for bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge University Press, 1998. Pp. 76–77.
- Lopez-Otero A., Ruiz-Delgado G.J., Ruiz-Argüelles G.J. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(11):715–19. DOI: 10.1038/bmt.2009.71.
- Jasuja S.K., Kukar N., Jain R. et al. A simplified method at lowest cost for autologous, non-cryopreserved, unmanipulated, peripheral hematopoietic stem cell transplant in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Asian scenario. *J Clin Oncol* 2010;28(15):e18545. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.15_SUPPL.E18545.
- Bezwoda W.R., Dansey R., Seymour L., Glencross D. Non-cryopreserved, limited number (1 or 2) peripheral blood progenitor cell (PBPC) collections following GCSF administration provide adequate hematologic support for high dose chemotherapy. *Hematol Oncol* 1994;12(3):101–10. DOI: 10.1002/hon.2900120302.
- Ruiz-Argüelles G.J., Lobato-Mendizabal E., Ruiz-Argüelles A. et al. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: long-term results. *Arch Med Res* 1999;30(5):380–4. DOI: 10.1016/s0188-0128(99)00042-1.
- Ruiz-Argüelles G.J., Ruiz-Argüelles A., Pérez-Romano B. et al. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1998;58(3):161–4. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199807)58:3<161::aid-ajhl>3.0.co;2-p.
- Ruiz-Argüelles G.J., Gómez-Rangela D., Ruiz-Delgado G.J. et al. Results of an autologous noncryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10-year experience. *Acta Haematol* 2003;110(4):179–83. DOI: 10.1159/000074221.
- Wannesson L., Panzarella T., Mikhael J., Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007;18(4):623–32. DOI: 10.1093/annonc/mdm069.
- Ramzi M., Zakerinia M., Nourani H. et al. Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience. *Clin Transplant* 2012;26(1):117–22. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01432.x.
- Kayal S., Sharma A., Iqbal S. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at all India institute of medical sciences, New Delhi, using non cryopreserved peripheral blood stem cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(2):140–7. DOI: 10.1016/j.clml.2013.09.001.
- Bekadja M.A., Brahimi M., Osmani S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):311–4. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.019.
- Naithani R., Dayal N., Pathak S., Rai R. Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cells graft is effective in multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(9):1198–200. DOI: 10.1038/s41409-018-0174-9.
- Kardduss-Urueta A., Gale R.P., Gutierrez-Aguirre C.H. et al. Freezing the graft is not necessary for auto-transplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(4):457–60. DOI: 10.1038/s41409-017-0047-7.
- Sarmiento M., Ramirez P., Parody R. et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(8):960–6. DOI: 10.1038/s41409-018-0117-5.
- Kulkarni U., Devasia A.J., Korula A. et al. Use of non-cryopreserved peripheral blood stem cells is associated with adequate engraftment in patients with multiple myeloma undergoing an autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):e31–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.007.
- Kim J.S., Kim K., Cheong J.W. et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(4):463–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.
- Krejci M., Buchler T., Hajek R. et al. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):159–64. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704728.
- O'Shea D., Giles C., Terpos E. et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):731–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705307.

Вклад авторов

С.В. Волошин: разработка идеи и концепции исследования, организация проведения исследования, написание и редактирование текста статьи;

А.Д. Гарифуллин: проведение мобилизации и сбора стволовых клеток, подготовка продукта афереза стволовых клеток к хранению, сбор и статистическая обработка результатов исследования, написание текста статьи;

А.А. Кузьева: мобилизация, сбор и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови, оптимизация метода хранения; Н.Н. Сеницына, Н.Н. Алексеева: исследование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

А.В. Шмидт, С.Ю. Линников: мобилизация, сбор и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

В.А. Шуваев: разработка концепции исследования;

А.Ю. Кувшинов: проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

Н.А. Потихонова, А.В. Сельцер: проведение исследований при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

В.А. Балашова: культуральные исследования, определение колониобразующей способности гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;
Ж.В. Чубукина: проведение исследований гемопоэтических стловых клеток периферической крови;
А.Н. Богданов: разработка концепции исследования, редактирование статьи;
С.В. Сидоркевич: редактирование текста статьи, административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.V. Voloshin: concept and design development, study organization, article writing and editing;
A.D. Garifullin: mobilization and collection of stem cells, preparation of stem cell apheresis product for storage, data collection and statistical analysis, article writing;
A.A. Kuzyaeva: mobilization, collection and transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells, optimization of the storage method;
N.N. Sinitina, N.N. Alekseeva: analysis of peripheral blood hematopoietic stem cells;
A.V. Schmidt, S.Yu. Linnikov: mobilization, collection and transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells;
V.A. Shuvaev: concept and design development;
A.Yu. Kuvshinov: transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells;
N.A. Potikhonova, A.V. Seltser: studies in autologous peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation;
V.A. Balashova: determination of colony-forming capacity of peripheral blood hematopoietic stem cells;
Zh.V. Chubukina: analysis of peripheral blood hematopoietic stem cells;
A.N. Bogdanov: concept and design development, article editing;
S.V. Sidorkevich: article editing, administrative support, review of publications on the article's topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
А.Ю. Кувшинов / A.Yu. Kuvshinov: <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка метода аутологичной трансплантации с использованием некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток».

Financing. The study was carried out as part of the scientific research "Development of an autologous transplantation method using non-cryopreserved hematopoietic stem cells".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106



Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против

К.А. Сычевская, С.К. Кравченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Ксения Андреевна Сычевская sychevskaya-ka@yandex.ru

В настоящем обзоре представлены результаты сочетанного анализа данных литературы и собственных клинических наблюдений относительно безопасности и целесообразности применения моноклональных анти-CD20-антител в терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Изложены основные моменты патогенеза влияния моноклональных анти-CD20-антител на течение COVID-19. Обобщены современные тенденции в модификации принятых алгоритмов терапии лимфопролиферативных заболеваний с включением моноклональных анти-CD20-антител, а также рассмотрены возможности специфической профилактики путем вакцинации против COVID-19.

Ключевые слова: моноклональное анти-CD20-антитело, ритуксимаб, обинутузумаб, новая коронавирусная инфекция COVID-19, лимфопролиферативное заболевание, В-клеточная неходжкинская лимфома, вакцинопрофилактика

Для цитирования: Сычевская К.А., Кравченко С.К. Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против. Онкогематология 2022;17(2):95–106. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106.

Monoclonal anti-CD20 antibodies in lymphomas therapy during the COVID-19 pandemic: pro and contra

K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Kseniia Andreevna Sychevskaya sychevskaya-ka@yandex.ru

The review presents the results of a combined analysis of literature data and own clinical observations regarding the safety and feasibility of using monoclonal anti-CD20 antibodies in the treatment of B-cell lymphoproliferative diseases during the COVID-19 pandemic. The main points of the pathogenesis of the influence of monoclonal anti-CD20 antibodies on the course of COVID-19 are described. The current trends in the modification of the accepted algorithms of lymphoproliferative diseases therapy with the inclusion of monoclonal anti-CD20 antibodies are summarized, and the possibilities of specific prevention by vaccination against COVID-19 are also considered.

Key words: monoclonal anti-CD20 antibody, rituximab, obinutuzumab, new coronavirus infection COVID-19, lymphoproliferative disease, B-cell non-Hodgkin lymphoma, vaccination

For citation: Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K. Monoclonal anti-CD20 antibodies in lymphomas therapy during the COVID-19 pandemic: pro and contra. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):95–106. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами различных специальностей задачи, по значению и срокам, отпущенным на их решение, не имеющие аналогов в современной медици-

не. Одной из таких задач оказалась необходимость скорейшей модификации тактики ведения онкологических пациентов, в частности больных онкогематологического профиля. Известно, что пациенты с опухолями лимфатической системы, особенно в период

проведения специфического лечения, подвержены инфекционным процессам, которые зачастую носят более тяжелый характер, чем у больных без неоплазии. Влияние подобных осложнений на прогноз для жизни пациентов частично компенсируется возможностями сопроводительной терапии. Однако в условиях пандемии COVID-19 пациенты оказались не защищены ни опытом лечащих врачей, ни активными лекарственными препаратами, ни надежными алгоритмами профилактики. Современной медицине, основанной на принципах доказательности, требуется время для формирования обоснованного мнения.

За 2 года пандемии был достигнут существенный прогресс в лечении различных категорий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако некоторые вопросы не утратили своей остроты. В первую очередь это касается тех аспектов тактики ведения пациентов, которые в силу специфики длительности развития эффектов или отсроченного характера воздействия требуют наблюдения на протяжении многих месяцев и даже лет. В области онкогематологии это в первую очередь касается влияния лечения В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) моноклональными анти-CD20-антителами (МА) (ритуксимабом и обинтузумабом) на риск инфицирования COVID-19 и тяжесть его течения. Дополнительно разрешения требует вопрос о целесообразности оптимального протокола вакцинации против новой коронавирусной инфекции пациентов с НХЛ, которым показана терапия МА.

Несмотря на имеющиеся в данном направлении исследования, их результаты не позволили сформировать единое обоснованное мнение. Международные клинические рекомендации по применению МА у больных НХЛ в условиях пандемии COVID-19, соответствующие требованиям доказательной медицины, на настоящий момент не разработаны.

В связи с этим нам представляется актуальным обобщение известной на данный момент информации в отношении возможных пересечений проблем применения МА при НХЛ и COVID-19 в целях увеличения ее доступности и предоставления практикующим врачам возможности ее самостоятельного анализа и выбора тактики лечения больного исходя из условий конкретной клинической ситуации. В будущем исследования, посвященные изучению проблемы на больших когортах пациентов с достаточным сроком наблюдения, вероятно, позволят выработать единый терапевтический алгоритм. Однако, на наш взгляд, до момента их завершения только скрупулезное сопоставление разрозненных данных может сориентировать клинициста и помочь больному.

Характер влияния моноклональных анти-CD20-антител на течение COVID-19

Смертность пациентов онкогематологического профиля в результате новой коронавирусной инфек-

ции составляет в среднем 25 (14–39) % [1–7], что было показано в многочисленных многоцентровых исследованиях особенностей течения COVID-19 у больных со злокачественными опухолями. К сожалению, когорты не были клинически охарактеризованы, что ограничивает практическую ценность данных, полученных в этих работах. Однако ожидаемо высокая общая летальность указывает на то, что эта категория пациентов крайне уязвима и требует более внимательного анализа в целях выделения факторов риска и, возможно, коррекции терапии.

Специальные исследования ассоциации COVID-19 и онкогематологических заболеваний представлены преимущественно малочисленными сериями наблюдений [8–16]. Однако в сообщениях некоторых авторов размер общей выборки превысил 50 человек [17–21]. В целом данные всех работ согласуются между собой в отношении крайне неблагоприятного прогноза выживаемости у больных COVID-19 с сопутствующей онкогематологической патологией. Около трети больных не переживают острый период инфекции. Выводы о влиянии прочих факторов, в частности нозологической формы, статуса опухолевого заболевания, характера предшествующей противоопухолевой терапии, сроков ее проведения, противоречивы в разных публикациях. Так, в работе F. Martín-Moro и соавт. среди пациентов с НХЛ не было отмечено случаев смерти от COVID-19 [8], в то время как в большинстве прочих исследований больные НХЛ являются наиболее неблагоприятной группой, летальность в которой достигает 42 % [4, 6, 17, 18]. F. Passamonti и соавт. указывают на высокий процент фатального исхода (56 %) у больных хроническим лимфолейкозом, получавших терапию ибрутинибом [18], а в сообщениях L. Scarfò и соавт., S. P. Treon и соавт. предполагается наличие протективного влияния ингибиторов тирозинкиназы Брутона (Bcr tyrosine kinase, ВТК) на основании менее тяжелого течения COVID-19 и более высокой выживаемости в этой когорте пациентов [22, 23]. Приведенные данные – только частные примеры несоответствий, которые существуют между различными исследованиями. Причиной этих противоречий, вероятно, является относительно малый объем выборок и их гетерогенность. К сожалению, неопределенность характеристики прогноза конкретных категорий пациентов онкогематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 сохраняется до настоящего времени, и нам не удалось в доступной литературе найти информацию о крупных многоцентровых исследованиях с исчерпывающим описанием патологии у включенных в исследование больных и тем более метаанализ этих данных.

Узкие исследования, посвященные пациентам исключительно с лимфомами, с достаточным объемом выборки представлены в работах I. Regalado-Artamendi и соавт. [19], S. Lamure и соавт. [21], первая из которых является наиболее полной в своей области. По этой причине мы видим необходимость остановиться на ней подробнее.

В исследование I. Regalado-Artamendi и соавт. были включены 177 пациентов с различными лимфомами: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ($n = 39$), фолликулярной лимфомой (ФЛ) ($n = 62$), другими агрессивными лимфомами ($n = 27$), другими индолентными лимфомами ($n = 30$) и лимфомой Ходжкина ($n = 19$) [19]. Половина больных (49,7 %) были инфицированы SARS-CoV-2 во время проведения специфического противоопухолевого лечения. Подавляющему числу пациентов (78,3 %) назначалась терапия с включением МА. Летальность в общей когорте составила 34,5 %. У 23,9 % больных, переживших 6 нед от начала COVID-19, тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 оставался положительным.

Исследователями было показано, что помимо известных факторов, ассоциированных с высоким риском летальности от COVID-19, таких как возраст и высокая коморбидность, низкая выживаемость пациентов была связана с активным статусом опухолевого заболевания: прогрессией или частичной ремиссией лимфомы.

Активный лимфопролиферативный процесс как фактор неблагоприятного прогноза был отмечен также другими авторами, в частности F. Passamonti и соавт. и S. Lamire и соавт. [18, 21]. Смертность больных с прогрессирующим течением заболевания составила 59 % [18]. Подобный результат ожидаем, поскольку известно, что опухоли, в частности системы крови, сопровождаются системной иммуносупрессией, осложняющей течение любых инфекций. В контексте COVID-19 C. Maia и соавт. [15] продемонстрировали различия количества разных субпопуляций клеток как приобретенного, так и врожденного иммунитета у больных с онкогематологической патологией и без нее.

В исследовании I. Regalado-Artamendi и соавт. противоречивое значение имеет тот факт, что пациенты, находящиеся под бдительным наблюдением (тактика «наблюдай и жди»), были включены в группу «активной опухоли» и, соответственно, оказались в когорте неблагоприятного прогноза. Авторы предполагали целесообразность проведения противоопухолевой терапии этим больным в целях достижения полной ремиссии [19]. Тем не менее в работе F. Passamonti и соавт. первичные больные, которым проводилось специфическое лечение, и те, которым таковое не требовалось, имели сравнимую летальность от COVID-19 (32 и 37 % соответственно) [18]. Тенденция, которая в настоящее время четко прослеживается в среде практикующих гематологов, диктует необходимость более критического рассмотрения показаний к началу терапии и стремления воздерживаться от начала иммунохимиотерапии настолько долго, насколько это возможно без ущерба состоянию пациента [24–26].

Нам представляется, что подобный подход в большей степени оправдан. По крайней мере до тех пор, пока не будет строго доказано, что «активная опухоль»

усугубляет течение COVID-19 в случае инфицирования в период наблюдения.

В исследовании I. Regalado-Artamendi и соавт. не было получено различий в прогнозе больных между вариантами терапии, поэтому приоритетный протокол лечения не установлен [19]. Как уже было отмечено, у большей части пациентов в программы противоопухолевой терапии были включены МА. К сожалению, стратификация по линиям терапии была проведена таким образом, что вклад МА в неблагоприятный прогноз больных лимфомами и с сопутствующей новой коронавирусной инфекцией не мог быть оценен. Тем не менее существуют убедительные теоретические и практические свидетельства драматического влияния МА на исход COVID-19.

Установленным ранее фактом является полная В-клеточная деплеция, вызываемая применением МА, которая сохраняется в течение периода циркуляции антител и еще некоторое время, которое требуется для восстановления и дифференцировки популяции В-клеток. По данным разных авторов, этот период составляет в среднем 6 мес после последнего введения МА, однако в ряде случаев он может быть увеличен до 9–12 мес.

В-лимфоциты – ключевые эффекторы приобретенного гуморального иммунитета. Кроме этого, установлена их роль в клеточном иммунитете, в первую очередь в качестве антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, отсутствие В-лимфоцитов фактически означает неполноценность реакций на антиген и развитие иммунного ответа в целом, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений у подобных больных и приводит к потенциально более тяжелому течению инфекционного процесса.

Вопрос о влиянии МА на исход COVID-19 актуален не только в области гематологии. Вероятно, по причине большей распространенности патологии на настоящий момент он значительно более изучен у больных с системными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, чем у пациентов онкогематологического профиля.

Различными группами исследователей показаны более высокий риск инфицирования и более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом [27–30], системными васкулитами [27, 28], рассеянным склерозом [31] и др. Сопутствующая терапия МА, в первую очередь ритуксимабом, была выделена в качестве независимого фактора высокой летальности при новой коронавирусной инфекции [27, 28, 32].

Интервал между последним введением МА и инфицированием SARS-CoV-2, по-видимому, также влияет на исход COVID-19. J. Avouas и соавт. было показано, что у пациентов с более тяжелым течением инфекции этот период значимо короче, чем у больных с благополучным разрешением COVID-19 [28]. Эти данные подтверждены единичными наблюдениями

других исследователей [33] и подобными сообщениями о пациентах с иными нозологиями [34].

Конечно, патогенез аутоиммунных заболеваний и опухолей значительно различается, и эти различия могут определять особенности течения новой коронавирусной инфекции у больных соответствующего профиля. Тем не менее нам представляется обоснованным использование опыта коллег, ревматологов и неврологов, для формирования представлений о взаимосвязи МА и COVID-19, по крайней мере до момента появления данных детального анализа когорт пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Тем не менее уже сегодня мы имеем возможность обсудить предварительные результаты нескольких специальных исследований, в том числе упомянутых нами ранее. В исследовании S. Lamire и соавт. на довольно объемной когорте пациентов терапия МА определена как независимый фактор неблагоприятного прогноза наряду с такими известными предикторами тяжелого течения COVID-19, как возраст и сопутствующие соматические заболевания [21]. В работе С.А. Lopez и соавт. у пациентов с лимфомами, которым проводилось лечение МА, был отмечен самый высокий уровень летальности от COVID-19 (46 %), превышающий все ранее представленные другими исследователями значения [16].

Помимо представленных данных стоит отметить ряд дополнительных значимых эффектов МА на течение COVID-19.

Пациенты, в терапии которых были использованы МА, имеют высокий риск хронизации инфекционного процесса, что было доказано высоким процентом сохранения вирусной репликации у больных после 4–6 нед от начала заболевания COVID-19 [16, 19, 21]. В среднем около четверти пациентов, переживших острый период инфекции, продолжают страдать от COVID-19. Случаи длительного течения COVID-19 следует дифференцировать с постковидным синдромом, под которым в настоящее время понимают феномен отсроченных системных изменений органов и тканей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Постковидный синдром предполагает в качестве доминирующего механизма повреждений активацию аутоиммунитета и дисбаланса факторов гемостаза наряду с прекращением вирусной репликации и элиминацией вируса из организма. Однако высокий процент ложноотрицательных тестов ПЦР на SARS-CoV-2, отмеченный как у пациентов онкогематологического профиля, так и в общей популяции, не позволяет точно разграничивать эти состояния. Однако, даже несмотря на эти ограничения, сегодня достоверно известно о случаях персистенции COVID-19 у онкогематологических больных на протяжении нескольких месяцев после инфицирования [35]. В нашей собственной практике такие пациенты встречались неоднократно, и максимальный срок наблюдения пациентки с ФЛ и хроническим течением COVID-19, резистентным к любым вариантам противовирусной

терапии, составляет 16 мес (собственные неопубликованные данные).

Развитие новой коронавирусной инфекции у больных, перенесших лечение МА, также имеет свои особенности. В работе M.S. Hoffmann и соавт. на примере 2 пациентов было продемонстрировано отсроченное появление клинической симптоматики COVID-19, в том числе рентгенологической, от момента его диагностики путем подтверждения положительным тестом ПЦР. Интервал латентного течения инфекции составил 21 и 37 дней [36]. Подобный пример мы можем привести из нашего клинического опыта. Пациентка с ФЛ, которой проводилась терапия R-B (ритуксимаб, бендамустин), была инфицирована COVID-19 в интервале между плановыми курсами химиотерапии. Несмотря на отсутствие симптомов, в связи с выявлением РНК SARS-CoV-2 противоопухолевое лечение было прервано и начало следующего курса отложено до разрешения инфекции. Однако по данным многократных исследований ПЦР репликация вируса сохранялась на протяжении 2 мес, после чего у пациентки развилась клиническая симптоматика пневмонии. Течение COVID-19 у данной больной в последующем приняло хронический характер, и полная реконвалесценция была достигнута только через полгода болезни (собственные неопубликованные данные).

Успехи в разработке вакцин против COVID-19 позволяют надеяться, что терапевтический подход к больным с опухолями системы крови будет модифицирован и их прогноз изменится в лучшую сторону. Однако на примере других заболеваний известно, что В-клеточная деплеция, индуцированная применением МА, ограничивает эффективность вакцинации [37–41]. Подобные результаты получены при предварительном анализе данных в отношении новой коронавирусной инфекции. Мы считаем целесообразным остановиться на этом вопросе отдельно в настоящем обзоре, а пока отметим, что тактика применения вакцины против COVID-19 в когорте больных, получающих терапию МА, имеет свои особенности, которые должны быть учтены клиницистом при планировании как лечения, так и профилактики в случае каждого пациента.

Таким образом, становится очевидным, что применение МА в той или иной степени неблагоприятно отражается на течении COVID-19. Неразрешенными однозначно остаются следующие вопросы:

- является ли включение МА в протоколы лечения первичных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями необходимым в условиях пандемии;
- является ли обязательным проведение поддерживающей терапии МА у пациентов с индолентными лимфомами;
- должны ли быть модифицированы схемы введения МА (дозы, сроки) как в составе курсов химиотерапии, так и в монорежиме;
- какие временные интервалы между введением МА и вакцинацией при возможности ее планирования

как до лечения, так и после завершения терапии МА оптимальны;

- какое количество введений доз вакцин необходимо для достижения сероконверсии?

Последующий анализ публикаций и собственного опыта преследует цель сформировать для практикующих врачей некое предварительное заключение, которое позволит хотя бы отчасти прояснить указанные вопросы.

Протоколы терапии лимфом с включением моноклональных анти-CD20-антител в условиях COVID-19

Внедрение в клиническую практику МА, в частности первого препарата ритуксимаба, позволило качественно улучшить результаты терапии В-клеточных лимфом. Эти изменения были настолько драматичны, что в гематологии закрепилось деление на эры «до ритуксимаба» и «после ритуксимаба». Поскольку ранее было показано, что воспроизводимыми во многих исследованиях независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются активный статус опухоли, частичная ремиссия или прогрессирование [18, 19], необходимость деэскалации принятых схем лечения, доказавших свою эффективность, путем исключения МА ценой увеличения риска опухолевой резистентности представляется как минимум спорным. Точнее будет сказать, что прямые доказательства преимущества того или подхода никогда не будут получены. Исследования, направленные на решение подобной задачи, требовали бы проведения рандомизации, но их сомнительная польза для больных делает их неоправданными и даже неэтичными.

По этим причинам полный отказ от МА в условиях пандемии COVID-19, конечно, не может быть рекомендован.

Иначе обстоит ситуация с проведением поддерживающей терапии МА у больных индолентными лимфомами и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Основная категория пациентов, которым в настоящее время рекомендована поддерживающая терапия, представлена больными ФЛ, лимфомой маргинальной зоны и МКЛ. Было показано, что продолжение монотерапии ритуксимабом в течение 2 лет после завершения основной программы химиотерапии пациентам с ФЛ увеличивает показатели бессобытийной выживаемости без существенного влияния на общую выживаемость [42]. Больным МКЛ в 1-й ремиссии поддерживающая терапия позволяет достичь лучших показателей общей и бессобытийной выживаемости [43], в то время как явных преимуществ поддерживающей терапии в отношении увеличения общей выживаемости после выполнения аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток не было показано [44].

Таким образом, можно ожидать, что отказ от МА как минимум у пациентов с ФЛ и МКЛ после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных

клеток не окажется фатальным с точки зрения ухудшения прогноза заболевания, но в то же время хотя бы отчасти позволит избежать тяжелых инфекционных осложнений в условиях COVID-19. К сожалению, подобное заключение до сих пор не имеет практической доказательной базы и основывается только на соотношении риска и пользы для больного. Согласно данным, опубликованным в литературе, в сообществе гематологов доминирует «индивидуальный» подход.

По данным опроса, выполненного среди врачей Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), около 25,5 % гематологов принимают решение отказаться от поддерживающей терапии у пациентов с индолентными лимфомами, 32 % специалистов не считают необходимым проведение поддерживающей терапии у больных МКЛ в 1-й ремиссии. Напротив, 53 и 45,3 % врачей продолжают назначать поддерживающую терапию при индолентных лимфомах и МКЛ соответственно. Оставшаяся часть респондентов выбирают индивидуализированный подход в каждом клиническом случае.

Подавляющее число специалистов, участвовавших в опросе, склоняются к уменьшению срока поддерживающей терапии перед проведением вакцинации до периода не более 6 мес. Практически все врачи, за исключением 3–6 %, считают целесообразным возобновление поддерживающей терапии после вакцинации.

Таким образом, половина гематологов разных стран уже сегодня, несмотря на отсутствие доказательной базы, не считают проведение поддерживающей терапии необходимым. Безусловно, подобному выбору является причиной отсутствие возможностей эффективной терапии новой коронавирусной инфекции. COVID-19 небезосновательно представляется врачам более значимой, чем возможный рецидив или прогрессия лимфомы, угрозой для жизни пациентов, для которых в большей или меньшей степени разработаны успешные алгоритмы лечения.

Коллективом авторов из 4 клиник Италии, Швейцарии и США был предложен унифицированный подход к ведению пациентов с опухолями системы крови в условиях пандемии COVID-19, опубликованный в августе 2020 г. [24]. Авторы данного алгоритма придерживаются тактики минимизации времени нахождения пациента в стационаре и интенсивности терапевтического воздействия, в частности исключения МА из программ поддерживающей терапии.

В резюме Американского общества гематологов (American Hematologic Society, ASH), опубликованном на официальном сайте в разделе рекомендаций в условиях пандемии COVID-19, ни один из подходов к поддерживающей терапии (назначение или отказ) не определен как предпочтительный [26]. Специалисты ASH лишь отмечают существование в клинической практике и того и другого варианта и признают правомочность каждого из них.

На конференции Американской ассоциации по изучению рака (American Association for Cancer Research, AACR) в марте 2021 г. состоялся доклад S. Lamure и соавт. [21, 25]. В дискуссии были подняты вопросы необходимости поддерживающей терапии, которые также не были разрешены однозначно [25].

Безопасность включения МА в протоколы лечения первичных больных, перенесших COVID-19 до установления диагноза опухоли, не изучена. Известно о случаях реактивации новой коронавирусной инфекции после введения МА [45, 46]. Однако можно предполагать, что ключевую роль в реактивации SARS-CoV-2 у пациентов с заболеваниями системы крови играет именно предшествующий иммунодефицит, вызванный противоопухолевой терапией и способствующий персистенции вируса, о чем было сказано ранее. Целесообразность возобновления терапии МА у гематологических больных после инфицирования COVID-19 может быть подвергнута сомнению в случае, если она не оправдана продолжением иницирующей терапии, в то время как данный подход не должен распространяться на первичных больных.

Таким образом, во всех перечисленных источниках исследователями подчеркивается факультативный характер предлагаемых алгоритмов. К сожалению, к настоящему моменту отсутствует достаточное число специальных исследований, которые позволили бы сформировать доказательную базу для международных рекомендаций, и таковые пока не разработаны ни одним крупным обществом онкологов и гематологов (Национальной сетью по борьбе с раком (NCCN), Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO), Европейской гематологической ассоциацией (EHA) и ASH).

Моноклональные анти-CD20-антитела и алгоритм вакцинации против COVID-19

Механизм действия вакцин основан на «принудительной» презентации антигена возбудителя заболевания иммунной системе организма хозяина и последующей активации специфического иммунитета. В каскаде иммунных реакций участвуют как В-лимфоциты, так и Т-лимфоциты. Однако в связи с большей доступностью лабораторного определения иммуноглобулинов эффективность вакцинации в клинической практике оценивается преимущественно по появлению или увеличению количества специфических антител.

Ранее было показано, что введение вакцин против гриппа пациентам, которым проводилась терапия МА, не сопровождается выработкой антител в защитном титре по причине В-клеточной деплеции, индуцированной МА [37–41]. Недостаточная эффективность вакцинации сохраняется, по разным данным, в интервале от 6 мес [37, 37] до 10–12 мес [39, 41] от последней дозы МА, что указывает на угнетение гуморального иммунитета на протяжении этого времени. В ряде работ исследовалась динамика содержания В-лимфоци-

тов у пациентов, получающих терапию МА [47–49]. Восстановление количества В-клеток до уровня, предшествующего лечению, происходит в период от полугода до года [48–50], но у некоторых пациентов нормализация В-лимфопоэза может не произойти даже на протяжении многих лет после завершения лечения [47]. Отдельные субпопуляции В-лимфоцитов особенно чувствительны к воздействию МА [41, 51, 52], что зависит от интенсивности экспрессии CD20. В-клетки памяти могут реализовывать ответ против известного антигена, в то время как первичная иммунизация не приводит к формированию специфического иммунитета после терапии МА [53].

Однако, как было отмечено ранее, В-лимфоциты являются не единственными эффекторами ответа на антиген вакцины. Роль Т-лимфоцитов не менее важна, хотя и мало изучена. Об этом говорят оригинальные клинические наблюдения формирования специфического иммунитета при отсутствии В-клеток и у больных с агаммаглобулинемией [54, 55]. Методы определения Т-лимфоцитов, активированных на конкретный антиген, сложны технически и не используются в широкой клинической практике [56, 57]. По этой причине экспансия Т-клеточного звена после вакцинации описана менее подробно и ее анализ не имеет на настоящий момент практического приложения.

По узкому вопросу вакцинации против COVID-19 пациентов, которым проводилась терапия МА, уже сегодня доступны результаты ряда подробных исследований у больных онкогематологического и ревматологического профиля.

В целом эффективность профилактики вакцинами, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), mRNA-1273 (Moderna, Кембридж) и BNT162b2 (Pfizer, Нью-Йорк), сохраняется низкой на протяжении года после введения МА [58–60], и вероятность сероконверсии не превышает 14 % [61]. Целесообразность вакцинации в этот период крайне сомнительна, однако стоит признать, что задержка введения МА на 12 мес у некоторых категорий пациентов может обернуться прогрессированием основного заболевания. По этой причине с учетом гетерогенности динамики реконституции В-клеточного пула [62, 63] и, следовательно, вероятности раннего восстановления функциональной активности В-лимфоцитов у отдельных больных ряд авторов находят возможным проведение специфической профилактики COVID-19 через 6 мес после завершения лечения МА [64]. Подобный подход согласуется с принятой ранее в ревматологической практике тактикой вакцинации пациентов после терапии МА [65]. Более ранняя вакцинация, через 3 мес после последнего введения МА, может рассматриваться при появлении в периферической крови достаточного количества CD19⁺-клеток, доказанного результатами проточной цитометрии [66].

Рекомендации NCCN, однако, не оговаривают отдельно факт проведения терапии МА и предлагают вакцинацию всем онкогематологическим больным в любое время при нормальных показателях гемограммы, за исключением тех, кому выполнялась трансплантация аллогенного костного мозга или аутологичных стволовых кроветворных клеток или клеточная, например CAR-T, терапия. Для этой категории пациентов рекомендована вакцинация через 3 мес после завершения противоопухолевого воздействия.

Стоит упомянуть, что с учетом низкой эффективности стандартного протокола вакцинации у пациентов с опухолями дополнительной опцией является введение 3-й дозы вакцины, что позволяет увеличить вероятность сероконверсии до 70 % [67]. Исследование было проведено в когорте реципиентов солидных органов, однако оно является единственным в своем роде, за исключением единичных аналогичных клинических наблюдений [68]. Целесообразность вакцинации 3-й дозой на основании результатов N. Kamar и соавт. [67] приводится NCCN для всех категорий пациентов онкогематологического профиля.

Терапия МА может быть возобновлена через 4–6 нед после завершения вакцинации [64].

Таким образом, противоречие рекомендаций NCCN и принятой на практике разных авторов тактики ведения пациентов подтверждает отсутствие единой концепции вакцинации онкогематологических больных после терапии МА, обоснованной результатами специальных исследований.

Выбор приоритетной вакцины в гематологии также однозначно не определен. К настоящему моменту FDA одобрило 3 препарата: 2 вакцины на основе РНК: mRNA-1273 (Moderna, Кембридж) и BNT162b2 (Pfizer, Нью-Йорк); и вакцину на основе аденовируса Ad26.CoV2.S (Johnson and Johnson, Нью-Брансуик). В России зарегистрированы 1 аденовирусная вакцина против COVID-19 Гам-Ковид-Вак (Спутник V, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) и 2 РНК-вакцины (ЭпиВакКорона, ГНЦ «Вектор» и КовиВак, ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН).

Известно, что вакцины на основе РНК индуцируют каскад интерферона 1-го типа, под воздействием которого дифференцировка специфичных к антигену Т-клеток происходит с участием В-лимфоцитов [69]. При их отсутствии эффективность вакцины снижается. По мнению T. Graalman и соавт., вакцины на основе вектора могут активировать Т-лимфоциты без ко-стимуляции В-клетками [69]. С другой стороны, было показано, что вероятность формирования Т-клеточного ответа не коррелирует с процентом сероконверсии у больных с опухолями, в том числе системы крови, при применении препарата на основе РНК BNT162b2 [70].

Резюме: экспертное мнение

В отношении биологии взаимодействия МА и COVID-19 рядом авторов высказывается мнение,

противоречащее всему, что было изложено выше. Так, некоторые исследователи полагают, что МА оказывают протективный эффект в отношении фатального течения новой коронавирусной инфекции и даже обладают терапевтическим потенциалом в лечении COVID-19 [34, 71]. Несмотря на видимый спорный характер подобного заключения, оно имеет вполне рациональное теоретическое обоснование.

На настоящий момент известно, что повреждение тканей при COVID-19, которое часто становится фатальным и приводит к летальному исходу, развивается в большей степени не за счет прямого вирусного литического действия, а путем вторичных реакций со стороны организма хозяина, в частности активации аутоиммунитета и патологии гемостаза. В патогенезе иммунных нарушений при COVID-19 существенную роль играет гуморальный В-клеточный иммунитет [72–74]. Исследователи сравнивают биологию развития COVID-19 с патогенезом системных воспалительных заболеваний [34, 71]. Избыточное количество антител против SARS-CoV-2 и аутоантител приводит к формированию иммунных комплексов, что запускает механизм вторичного повреждения, а также ассоциировано с активацией цитокиновых каскадов [75].

В этом контексте В-клеточная деплеция может быть полезна, блокируя запуск описанных механизмов у их истоков. Баланс между выгодой и риском подавления гуморального иммунитета при COVID-19 может быть достигнут благодаря тому факту, что В-лимфоциты, по всей видимости, не являются первостепенными эффекторами противовирусного ответа.

Известны случаи легкого течения и благоприятного исхода COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией [54, 55]. В нашей собственной практике имеется подобное наблюдение больной, у которой, к сожалению, не была установлена причина глубокого гуморального иммунодефицита. У пациентки исходно была диагностирована лимфома из клеток маргинальной зоны, и при первичном обследовании выявлены низкие концентрации иммуноглобулинов (Ig) всех классов (IgG 6 МЕ/мл, IgA 8 МЕ/мл, IgM 25 МЕ/мл). Последующая терапия по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не сопровождалась инфекционными осложнениями. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась в течение полугода после завершения химиотерапии и была остановлена с началом пандемии COVID-19, поскольку риск инфицирования был расценен лечащими врачами как доминирующий. Через 8 мес после прекращения поддерживающей терапии пациентка амбулаторно перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме без развития пневмонии. Инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено положительным результатом теста ПЦР. На протяжении всего периода наблюдения у больной сохранялись лабораторные признаки агаммаглобулинемии (собственные неопубликованные данные). Таким

образом, наш опыт и данные литературы подтверждают, что первичный гуморальный иммунодефицит не предопределяет фатальный исход COVID-19.

T-клеточное звено, по-видимому, является ключевым, реализующим противовирусный ответ. В сравнении с больными агаммаглобулинемией для пациентов с сочетанным B-клеточным и T-клеточным иммунодефицитом [76] характерно более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Недостаточность CD4⁺-клеток является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциирована с высокой летальностью от COVID-19 [77, 78].

Тем не менее T-клеточные и B-клеточные звенья иммунитета тесно функционально взаимосвязаны. Известно, что T-клеточный иммунный ответ формируется при участии B-лимфоцитов, преимущественно в роли антигенпрезентирующих клеток. Мы полагаем, что именно в этой ассоциации, возможно, заключается суть неблагоприятного воздействия МА, в частности ритуксимаба, на характер течения COVID-19.

В исследованиях было показано, что помимо B-клеточной деплеции, введение ритуксимаба приводит к изменению профиля T-клеточных субпопуляций и отсроченному T-клеточному дефициту, который может сохраняться на протяжении длительного времени [79, 80].

В связи с этим мы полагаем, что характер взаимодействия МА и COVID-19 определен не самим фактом предшествующей или сопутствующей терапии МА, а теми нарушениями в дифференцировке, пролиферации и созревании иммунных клеток, которые она вызывает **в конкретные периоды времени**. Другими словами, введение МА, например ритуксимаба, **не равно** мгновенному отсутствию B-лимфоцитов и сопутствующей анергии T-лимфоцитов. Патология лимфоидного звена формируется постепенно, в определенной последовательности и в определенные сроки, которые могут быть весьма отдаленными от момента инициации терапии МА. Именно хронология этих изменений, колебания абсолютных и в большей степени относительных значений клеточных популяций, зависящие от времени, формируют иммунный фон организма хозяина, состояние которого определяет характер и исход любой инфекции, в частности COVID-19.

Ни в одном из представленных ранее клинических исследований не был в полной мере проанализирован материал относительно зависимости тяжести течения COVID-19 от интервала от момента последнего введения МА и длительности предшествующего лечения МА. Однако, как уже было отмечено ранее, J. Avouac и соавт. [28] представили данные, согласно которым у пациентов с легкой и средней тяжестью COVID-19 терапия ритуксимабом была завершена в более отдаленные сроки перед инфицированием, чем у больных с тяжелым течением COVID-19 и/или летальным исходом. В среднем интервалы от последнего введения ритуксимаба до COVID-19 составили примерно 100 и 25 мес у реконвалесцентов и умерших соответственно [28].

Косвенно о динамике восстановления гуморального звена иммунитета после терапии ритуксимабом можно судить по эффективности вакцинации как против COVID-19, так и против известных ранее инфекций, оцениваемой по величине титра вырабатываемых специфических антител. Ранее этот вопрос уже был затронут подробно. В целом 12 мес можно считать периодом, в пределах которого сохраняется иммунодефицит, индуцированный терапией МА.

Таким образом, у первичных больных, которым показана противоопухолевая терапия МА, на момент начала и проведения иницирующего лечения формируется «острая» B-клеточная деплеция, однако еще сохраняются B-клетки памяти и T-клеточное звено иммунитета. Поскольку B-лимфоциты не являются определяющей популяцией в противовирусном ответе, у этих пациентов течение новой коронавирусной инфекции относительно благоприятно. По мере продолжения лечения МА у больных постепенно формируется глубокий сочетанный B-клеточный и T-клеточный иммунодефицит, разрешение которого может быть отсрочено на годы даже после завершения лечения, что определяет высокий риск инфицирования COVID-19 и фатального исхода от него.

Сформировать «временную шкалу» влияния МА на COVID-19, к сожалению, в связи с недостатком объективных лабораторных и клинических данных представляется крайне затруднительным, однако возможным. Разумеется, представленная далее попытка упорядочить известные факты и выстроить их в единую хронологическую систему биологических явлений не свободна от критики и требует многократной практической проверки. Однако, насколько нам известно, это первый пример подобного подхода, и он не лишен потенциала изменить и обосновать терапевтические схемы ведения больных лимфомами в условиях пандемии COVID-19.

Мы проанализировали данные из собственной клинической практики с точки зрения предложенной концепции. Согласно полученным результатам, летальность в группе пациентов с ФЛ, получающих иницирующую терапию, составила 37,5 %, в то время как среди больных, которым проводилась поддерживающая терапия МА, — 50 % [81]. Ввиду малого объема выборки (20 пациентов в общей когорте) значимых различий между группами не получено. Тем не менее наши данные подтверждают заключение, сделанное на основании обзора литературы, и дополнительно подчеркивают опасность проведения поддерживающей терапии в условиях пандемии COVID-19. В настоящее время мы придерживаемся тактики отказа от поддерживающей терапии у больных ФЛ.

На основании собственных результатов и анализа литературы мы полагаем, что терапия МА на протяжении полугода иницирующего противоопухолевого лечения не должна сопровождаться значительным увеличением вероятности тяжелого течения COVID-19.

Продолженное введение МА после 6 мес, в частности в рамках поддерживающей терапии, неизбежно приводит к усугублению иммунодефицита и увеличению риска фатального исхода от новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, противоречия между очевидным неблагоприятным воздействием МА на течение COVID-19, доказанным на практике, и их потенциальным протективным эффектом, следующим из теории, могут быть объяснены в рамках изложенной концепции. Однако, что более важно, представленный нами подход позволяет обосновать целесообразность и относительную безопасность сохранения ритуксимаба в протоколах иницирующего лечения, но исключение его из режимов поддерживающей терапии. Кроме этого, при возникновении необходимости достижения ремиссии последовательными курсами химиотерапии в сочетании с МА, по сум-

марной продолжительности воздействия превышающими порог 6 мес, можно обсуждать вопрос об отказе от МА на последующих циклах лечения. Возможно, по мере появления результатов новых исследований мы будем вправе обозначить «предельную суммарную дозу» или «предельно допустимое время» терапии МА подобно тому, как для антрациклиновых антибиотиков хорошо известна и учитывается в ежедневной клинической практике максимальная кумулятивная доза, при превышении которой резко возрастает риск кардиотоксичности препарата. Факт длительной циркуляции МА и, соответственно, пролонгации на этот срок их противоопухолевого действия позволяет предполагать, что подобная модификация программ лечения не окажет вреда больному со стороны снижения эффективности противоопухолевого лечения, но в то же время снизит риски тяжелых инфекционных осложнений.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wang Q., Berger N.A., Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol* 2021;7(2):220–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6178.
- Grivas P., Khaki A.R., Wise-Draper T.M. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024.
- Yang K., Sheng Y., Huang C. et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):904–13. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
- Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020;10(7):935–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
- Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
- Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
- Dai M., Liu D., Liu M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020;10(6):783–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
- Martín-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):e16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
- Malard F., Genthon A., Brissot E. et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2180–4. DOI: 10.1038/s41409-020-0931-4.
- He W., Chen L., Chen L. et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020;34(6):1637–45. DOI: 10.1038/s41375-020-0836-7.
- Hatzl S., Eisner F., Schilcher G. et al. Response to “COVID-19 in persons with haematological cancers”. *Leukemia* 2020;34(8):2265–70. DOI: 10.1038/s41375-020-0914-x.
- Aries J.A., Davies J.K., Auer R.L. et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol* 2020;190(2):e64–7. DOI: 10.1111/bjh.16852.
- Wu Y., Chen W., Li W. et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2020;61(14):3440–50. DOI: 10.1080/10428194.2020.1808204.
- Niu A., Ning B., Socola F. et al. High mortality with high false negative rate: COVID-19 infection in patients with hematologic malignancies. *Leuk Res* 2021;106:106582. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106582.
- Maia C., Martín-Sánchez E., Garcés J.J. et al. Immunologic characterization of COVID-19 patients with hematological cancer. *Haematologica* 2020;106(5):1457–60. DOI: 10.3324/haematol.2020.269878.
- Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti-CD20 therapy in the setting of COVID-19 infection. *Blood* 2020;136:8–9. DOI: 10.1182/blood-2020-143124.
- Wood W.A., Neuberg D.S., Thompson J.C. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv* 2020;4(23):5966–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003170.
- Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
- Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemisphere* 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
- Van Doesum J., Chinae A., Pagliaro M. et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia* 2020;34(9):2536–8. DOI: 10.1038/s41375-020-0960-4.
- Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID-19 among patients with lymphoma treated

- with B-cell depleting immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(6):S09–2. DOI: 10.1158/1557-3265.COVID-19-21-S09-02.
22. Scarfò L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M. et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia* 2020;34(9):2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x.
 23. Treon S.P., Castillo J.J., Skarbnik A.P. et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood* 2020;135(21):1912–5. DOI: 10.1182/blood.2020006288.
 24. Isidori A., de Leval L., Gergis U. et al. Management of patients with hematologic malignancies during the COVID-19 pandemic: practical considerations and lessons to be learned. *Front Oncol* 2020;10:1439. DOI: 10.3389/fonc.2020.01439.
 25. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies and Risk of Severe COVID-19 Infection and Death in Patients With Lymphoma. American Association for Cancer Research (AACR), Virtual Meeting Discussion, 2021. Available at: <https://ascopost.com/issues/march-10-2021/anti-cd20-mono-clonal-antibodies-and-risk-of-severe-covid-19-infection-and-death-in-patients-with-lymphoma/>.
 26. ASH: COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-indolent-lymphomas>.
 27. FAI2R/SFR/SNFM/ISOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2020;80(4):527–38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218310.
 28. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3(6):e419–26. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X.
 29. Garcia-Fernandez A., Lopez-Gutierrez F., Loarce-Martos J. et al. Cohort of rheumatic patients treated with rituximab and COVID-19: does rituximab treatment increase the severity of SARS-CoV2 infection? [abstract]. *Arthritis Rheum* 2020;72(suppl 10).
 30. Schulze-Koops H., Krueger K., Vallbracht I. et al. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):e67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218075.
 31. Esmaeili S., Abbasi M.H., Abolmaali M. et al. Rituximab and risk of COVID-19 infection and its severity in patients with MS and NMOSD. *BMC Neurol* 2021;21(1):183. DOI: 10.1186/s12883-021-02218-4.
 32. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A. et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):930–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.
 33. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):3476–7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
 34. Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(1):37–46. [Beketova T.V., Babak V.B., Suprun M.D. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): the results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(1):37–46. (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-37-46.
 35. Tepas P.R., Hafezi W., Lutz M. et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol* 2020;190(2):185–8. DOI: 10.1111/bjh.16896.
 36. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID-19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximab-based chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(6):e548–50. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.009.
 37. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1402–3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
 38. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O. et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011 Dec 22;118(26):6769–71. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372649.
 39. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
 40. Eisenberg R.A., Jawad A.F., Boyer J. et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol* 2013;33(2):388–96. DOI: 10.1007/s10875-012-9813-x.
 41. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011;186(10):6044–55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
 42. Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
 43. Wang M., Salles G., Kumar A. et al. Role of maintenance rituximab after first-line bendamustine + rituximab or R-CHOP in patients with mantle cell lymphoma from a large US real-world cohort. *Hematological Oncology. Supplement: 16th International Conference on Malignant Lymphoma, Virtual Edition* 2021;39(S2):18–22. DOI: 10.1002/hon.61_2880.
 44. Graf S.A., Stevenson P.A., Holmberg L.A. et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26(11):2323–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv364.
 45. Bose G., Galetta K. Reactivation of SARS-CoV-2 after rituximab in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;52:102922. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102922.
 46. Lancman G., Mascarenhas J., Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):131. DOI: 10.1186/s13045-020-00968-1.
 47. Devauchelle-Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1):6–12.
 48. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S., et al. B Cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(6):1811–22. DOI: 10.1681/ASN.2015050523.
 49. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005;106(3):795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.
 50. Bingham C.O.3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):64–74. DOI: 10.1002/art.25034.
 51. Hoyer B.F., Manz R.A., Radbruch A., Hiepe F. Long-lived plasma cells and their

- contribution to autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:124–33. DOI: 10.1196/annals.1313.014.
52. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R131. DOI: 10.1186/ar2798.
 53. Takata T., Suzumiya J., Ishikawa T. et al. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop* 2009;49(1):9–13. DOI: 10.3960/jslrt.49.9.
 54. Quinti I., Lougaris V., Cinzia Milito C. et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J All Clin Immunol* 2020;146(1):211–3.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.013.
 55. Soresina A., Moratto D., Chiarini M. et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(5):565–9. DOI: 10.1111/pai.13263.
 56. Bercovici N., Duffour M.T., Agrawal S. et al. New methods for assessing T-cell responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7(6):859–64. DOI: 10.1128/CDLI.7.6.859-864.2000.
 57. Ten Brinke A., Marek-Trzonkowska N., Mansilla M.J. et al. Monitoring T-cell responses in translational studies: optimization of dye-based proliferation assay for evaluation of antigen-specific responses. *Front Immunol* 2017;8:1870. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01870.
 58. Re D., Barri re J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021;62(13):3308–10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
 59. Herishanu Y., Avivi I., Aharon A. et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137(23):3165–73. DOI: 10.1182/blood.2021011568.
 60. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID-19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021;5(2):rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
 61. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID-19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021;62(12):2820–2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
 62. Ellwardt E., Ellwardt L., Bittner S., Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(4):e463. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000463.
 63. Thiel J., Rizzi M., Engesser M. et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):101. DOI: 10.1186/s13075-017-1306-0.
 64. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID-19 vaccine in the setting of anti-CD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1197–9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
 65. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 66. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1355–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220408.
 67. Kamar N., Abravanel F., Marion O. et al. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021;385(7):661–2. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
 68. Hill J.A., Ujjani C.S., Greninger A.L. et al. Immunogenicity of a heterologous COVID-19 vaccine after failed vaccination in a lymphoma patient. *Cancer Cell* 2021;39(8):1037–8. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.015.
 69. Graalmann T., Borst K., Manchanda H. et al. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1537–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220435.
 70. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M. et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):765–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
 71. Mehta P., Porter J.C., Chambers R.C. et al. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: where do we stand? *Lancet Rheumatol* 2020;2(10):e589–90. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30270-8.
 72. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibodyresponses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2027–34. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
 73. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Cashman K.S. et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.29.20083717.
 74. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:339–41. DOI: 10.1038/s41577-020-0321-6.
 75. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 76. Fill L., Hadney L., Graven K. et al. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(1):112–4. DOI: 10.1016/j.anai.2020.04.033.
 77. Wen X.S., Jiang D., Gao L. et al. Clinical characteristics and predictive value of lower CD4+T cell level in patients with moderate and severe COVID-19: a multicenter retrospective study. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):57. DOI: 10.1186/s12879-020-05741-w.
 78. Liu Z., Long W., Tu M. et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(2):318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.054.
 79. García Muñoz R., Izquierdo-Gil A., Muñoz A. et al. Lymphocyte recovery is impaired in patients with chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin lymphomas treated with bendamustine plus rituximab. *Ann Hematol* 2014;93(11):1879–87. DOI: 10.1007/s00277-014-2135-8.
 80. Melet J., Mulleman D., Goupille P. et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2783–90. DOI: 10.1002/art.38107.
 81. Kravchenko S., Sychevskaya K., Babaeva F., Misurina A. High risk of COVID-19 associated mortality in follicular lymphoma patients on anti-CD20 maintenance. The 83rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Book of Abstracts. Best Poster Award Session. 2021. P. 661.

Вклад авторов

К.А. Сычевская: разработка концепции исследования, сбор и обработка материала, подготовка рукописи;
С.К. Кравченко: разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

Authors' contributions

K.A. Sychevskaya: research concept development, data collection and analysis, article writing;
S.K. Kravchenko: research concept development, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>
С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием животных.
Все процедуры с участием людей соответствуют Хельсинкской декларации 1964 г. и одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
Все пациенты, истории болезни которых упомянуты в исследовании, дали информированное добровольное согласие на публикацию этих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This article does not contain the results of animal studies.
All procedures involving people comply with the Helsinki Declaration of 1964 and are approved by the local ethics committee of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.
All patients whose case histories are mentioned in the study gave written informed consent to the publication of these data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120



Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19

Т.С. Чуднова, Е.А. Барях, М.С. Литвиненко, Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Мисюрина, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Ю.Ю. Поляков, К.В. Калужская

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123182 Москва, Пехотная ул., 3

Контакты: Татьяна Сергеевна Чуднова chudnova.t.s@gmail.com

В эпоху COVID-19 химиотерапевтическое лечение пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови стало краеугольным камнем в гематологии. Вторичный иммунодефицит, развивающийся на фоне гемобластозов, предрасполагает к более тяжелому течению коронавирусной инфекции, а специфическое противоопухолевое лечение лишь усугубляет иммунодефицитный статус пациентов. Таким образом, встает вопрос о рисках проведения курсов химиотерапии во время пандемии COVID-19. На данный момент не разработаны унифицированные рекомендации для оценки риска и выбора тактики лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сопутствующей коронавирусной инфекцией. В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев пациентов с гемобластозами, у которых была диагностирована коронавирусная инфекция в дебюте гематологического заболевания или после проведенного химиотерапевтического лечения. В отдельную группу были выделены пациенты с длительно персистирующей коронавирусной инфекцией, нуждающиеся в проведении специфического противоопухолевого лечения. Мы надеемся, что данная статья поможет задать вектор для дальнейших исследований, а также послужит наглядным примером клинических ситуаций, с которыми может столкнуться гематолог в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, химиотерапия, острый лейкоз, лимфома Ходжкина, анапластическая лимфома, синдром Рихтера

Для цитирования: Чуднова Т.С., Барях Е.А., Литвиненко М.С. и др. Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19. Онкогематология 2022;17(2):107–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120.

Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19

T.S. Chudnova, E.A. Baryakh, M.S. Litvinenko, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E. Yu. Grishina, E.N. Misyurina, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, Yu. Yu. Polyakov, K.V. Kaluzhskaya

City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Contacts: Tatiana Sergeevna Chudnova chudnova.t.s@gmail.com

In the era of COVID-19, the chemotherapy of patients with hematological malignancies has become the cornerstone in hematology. Secondary immunodeficiency as a result of hemoblastosis, predisposes to a more severe course of coronavirus infection, and specific antitumor treatment only exacerbates patients immunodeficiency. Thus, there is a problem of conducting chemotherapy during the COVID-19 pandemic. At the moment, there are no unified recommendations for risk assessment and choice of treatment for patients with oncohematological diseases and concomitant coronavirus infection. In this article, we present a series of clinical cases of patients with hematological malignancies diagnosed with coronavirus infection at the onset of a hematological disease or after chemotherapy. Patients with long-term persistent coronavirus infection requiring specific anticancer treatment were allocated to a separate group. We hope that this article will help to set a vector for further research, as well as serve as a clear example of the clinical situations that a hematologist may face during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, chemotherapy, acute leukemia, Hodgkin lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, Richter's syndrome

For citation: Chudnova T.S., Baryakh E.A., Litvinenko M.S. et al. Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):107–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120.

Введение

Лечение пациентов с онкогематологическими заболеваниями представляет собой особую проблему в условиях пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Вторичный иммунодефицит, возникающий на фоне течения злокачественных заболеваний системы крови, а также вследствие специфического противоопухолевого лечения, повышает риск развития вирусных, бактериальных и грибковых инфекционных осложнений в данной группе пациентов [1, 2]. В связи с этим пациенты с сопутствующей онкогематологической патологией имеют более высокий риск заражения вирусом SARS-CoV-2, а также предрасположенность к тяжелому течению коронавирусной инфекции. По данным литературы, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови развивается в 3–4 раза чаще, чем у пациентов без сопутствующей онкогематологической патологии (62 % против 15 %) [3]. Риск смерти от COVID-19 в когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями также значительно превышает общепопуляционный риск. По данным различных источников, смертность в этой группе пациентов составляет 28–39 %, тогда как в общей популяции смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 не превышает 10 % [3–6].

Активное химиотерапевтическое лечение, определяемое, по данным различных источников, как химиотерапия (ХТ), проведенная за 1–3 мес до диагностики новой коронавирусной инфекции, является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [3, 5, 7, 8]. При этом, по данным метаанализа, включившего 29 исследований ($n = 5121$), химиотерапевтическое лечение больных с солидными опухолями не оказало значимого влияния на прогноз у пациентов с COVID-19 [7]. В когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших химиотерапевтическое лечение, также были выявлены факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. Было показано, что наибольшее влияние на прогноз COVID-19 в данной группе пациентов оказывают коморбидность и возраст больных. По данным литературы, пациенты старше 60 лет, а также пациенты с 2 и более сопутствующими заболеваниями в анамнезе имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от нее [3–6]. Также значительное влияние на прогноз имеет тип онкогематологического заболевания. Наиболее неблагоприятное течение коронавирусной инфекции наблюдается при остром миелоидном лейкозе, агрессивных неходжкинских лимфомах и плазмноклеточных дискразиях [3, 8].

В то же время ведение пациентов с гемобластомами зачастую требует незамедлительного начала специфической противоопухолевой терапии. На данный момент не разработаны унифицированные рекомендации

для оценки риска и выбора тактики лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сопутствующей коронавирусной инфекцией. В связи с этим оценка рисков и принятие клинических решений при лечении данной группы пациентов полностью ложатся на плечи лечащего врача.

В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев пациентов с COVID-19, которым проводилось химиотерапевтическое лечение по витальным показаниям в Городской клинической больнице (ГКБ) № 52 ДЗМ в период с 2020 по 2021 г. С учетом результатов немногочисленных исследований при выборе тактики лечения мы принимали во внимание возраст, наличие сопутствующих заболеваний, степень тяжести коронавирусной инфекции, которая оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и клинической картине заболевания. Обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не являлось критерием отказа от проведения ХТ.

Дебют гематологического заболевания на фоне COVID-19

Клинический случай 1

Пациентка, 19 лет, 10.12.2020 поступила в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. Из анамнеза известно, что в конце ноября 2020 г. стал нарастать кожно-геморрагический синдром в виде появления спонтанных гематом на коже туловища и конечностей. В гемограмме была выявлена трехростковая цитопения. В связи с выраженным геморрагическим синдромом пациентке проведено обследование в условиях гематологического стационара ГКБ № 31 г. Санкт-Петербурга. Было выполнено морфологическое исследование костного мозга (заключение: по морфологической картине и клеточному составу костного мозга у пациентки острый миелобластный лейкоз, нельзя исключить наличие варианта М3 по классификации FAB (French-American-British), атипичские промиелоциты составляют 70 %). На основании клинической картины заболевания и данных проведенного морфологического исследования пациентке был установлен диагноз острого промиелоцитарного лейкоза. В связи с положительным результатом ПЦР-исследования мазка из носоглотки на обнаружение вируса SARS-CoV-2 (далее — ПЦР SARS-CoV-2) госпитализирована в ГКБ № 52 г. Москвы для дальнейшей диагностики и лечения в условиях гематологического стационара, оказывающего медицинскую помощь пациентам с коронавирусной инфекцией.

При поступлении в ГКБ № 52 пациентка обследована в отношении наличия COVID-19. Выявлен положительный результат ПЦР SARS-CoV-2, по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) ОГК вирусная пневмония не обнаружена. Уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 (от 11.12.2020): иммуноглобулина (Ig) класса M 0,3 Ед/мл (норма <2 Ед/мл), IgG 0,35 Ед/мл (норма <10 Ед/мл).

При осмотре наблюдался выраженный кожно-геморрагический синдром в виде обширных гематом на коже лица, туловища, конечностей; температура тела в пределах нормальных значений; признаков дыхательной недостаточности не выявлено, сатурация (уровень насыщения крови кислородом, SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом 99 %.

Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 76,0 г/л, тромбоцитов $48,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $3,3 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка (СРБ) 13,19 мг/л, фибриногена 0,71 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время 36,2 с; международное нормализованное отношение 1,97. При цитологическом исследовании костного мозга выявлены бластные клетки, составляющие 72 % от общего числа лимфоцитов. При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружена популяция клеток с фенотипом $MPO^+CD13^+CD33^+CD34^+CD117^+HLA-DR^+CD38^+CD45^+$, что соответствует острому миелоидному лейкозу. При молекулярно-цитогенетическом исследовании в 58 % клеток выявлена перестройка (15;17) со слитым сигналом PML/RARA; обнаружен химерный онкоген PML-RARa, тип bcr 3 – t(15;17)(q24;q21); относительная экспрессия химерного онкогена 110,96 %.

По данным проведенного обследования установлен диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз, низкий риск. С 11.12.2020 начата специфическая терапия третионином (ATRA) 80 мг/сут (из расчета на 1,6 м² площади поверхности тела). С учетом высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений на фоне течения COVID-19 и терапии по протоколу AIDA, включающему введение антрациклинов, доказанной высокой эффективности терапии с применением триоксида мышьяка (ATO) в лечении острого промиелоцитарного лейкоза [9] по витальным показаниям 17.12.2020 пациентке начата терапия ATO 8,0 мг/сут (из расчета на 0,15 мг/кг, масса тела пациентки 55 кг).

На 12-й день от момента госпитализации (21.12.2020) в связи с выражением лихорадки до 38,5 °C была выполнена контрольная МСКТ ОГК. Выявлены рентгенологические признаки присоединения вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19, на фоне интерстициальных изменений обоих легких; двусторонняя вирусная пневмония легкой (КТ-1) степени тяжести; выпот в перикарде толщиной до 5 мм; выпот в плевральных полостях до 200 мл. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. Признаков дыхательной недостаточности не наблюдалось. Проводилась терапия коронавирусной инфекции согласно временным клиническим рекомендациям (версия 9 от 26.10.2020): дексаметазон 6 мг/сут. С учетом легкого течения COVID-19, отсутствия признаков дыхательной недостаточности и цитокинового шторма, а также высокого риска инфекционных осложнений терапия ингибиторами интерлейкина 6 не проводилась. Также с учетом геморрагического синдрома, низкого уровня тромбоцитов, гипокоагуляции по данным лабораторных исследований

было принято решение воздержаться от назначения антикоагулянтной терапии.

На 14-й день лечения по протоколу ATRA + ATO (23.12.2020) у пациентки был диагностирован дифференцировочный синдром на основании клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования: лейкоцитоз ($72,0 \times 10^9$ /л), выраженные отеки лица, туловища и конечностей, выпот в полости перикарда, в плевральных полостях по данным МСКТ ОГК от 21.12.2020. В связи с этим приостановлена терапия ATRA, продолжено введение ATO. В целях профилактики жизнеугрожающих осложнений дифференцировочного синдрома увеличена доза дексаметазона до 20 мг/сут. Несмотря на отмену ATRA, на 20-й день специфической терапии (30.12.2020) отмечалось нарастание лейкоцитоза ($108,3 \times 10^9$ /л), сохранялись отеки лица, туловища, конечностей, в связи с чем отменена терапия ATO. Данные контрольной МСКТ ОГК (06.01.2021): легочная паренхима без очаговых и инфильтративных изменений, полный регресс выявленных в легочной ткани изменений. Результат ПЦР SARS-CoV-2 (04.01.2021) отрицательный. В связи со снижением уровня лейкоцитов до $33,8 \times 10^9$ /л, регрессом отечного синдрома 07.01.2021 пациентке была возобновлена терапия по протоколу ATRA + ATO.

Терапия ATO завершена 23.01.2021 (суммарно 30 дней), терапия ATRA – 26.01.2021 (суммарно 33 дня). Данные контрольного цитологического исследования костного мозга (26.01.2021): бластные клетки составляют 2 %. Констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза выполнялось на фоне сопроводительной трансфузионной, антибактериальной терапии. По показаниям проводились трансфузии свежесзамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата, эритроцитарной взвеси. На фоне специфического лечения по протоколу ATRA + ATO наблюдалось снижение потребности в гемотрансфузиях вплоть до полного прекращения переливаний компонентов донорской крови. С 05.01.2021 по 11.01.2021 в связи с выражением лихорадки до 39,0 °C и отсутствием видимых очагов инфекции по данным обследования проводилась эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра: пиперацillin/сульбактам 4,5 мг 3 раза в сутки, с положительным эффектом.

Пациентка выписана в стабильном состоянии 28.01.2021 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию. Несмотря на развитие вирусной пневмонии по результатам МСКТ ОГК от 21.12.2020, пациентка не нуждалась в респираторной поддержке, отмечалось легкое течение коронавирусной инфекции с полным регрессом пневмонии по данным контрольного обследования. При количественном определении антител к вирусу SARS-CoV-2 от 25.01.2021 выявлен защитный титр IgG 77,56 Ед/мл, IgM 0,37 Ед/мл.

Заключение. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость организации отделений гематологического профиля для оказания

помощи пациентам с гемобластозами и новой коронавирусной инфекцией. Это позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи при лечении как коронавирусной инфекции, так и онкогематологических заболеваний.

Клинический случай 2

Пациент, 39 лет, 14.05.2020 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. Из анамнеза известно, что впервые бластемия выявлена в октябре 2019 г. Тогда же было выполнено цитологическое исследование костного мозга, бластные клетки составляли 3 %. Установлен диагноз: хроническое миелолифолиферативное заболевание. Специфическое лечение не проводилось. В апреле 2020 г. пациента стали беспокоить общая слабость, быстрая утомляемость. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (06.05.2020) обнаружено 43,6 % бластных клеток, по данным иммунофенотипического исследования клеток костного мозга выявлен иммунофенотип острого лейкоза с коэкспрессией CD19. Установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз. У пациента 08.05.2020 наблюдалось повышение температуры тела до 38 °С, появился сухой кашель. Был взят мазок из носоглотки, по результатам ПЦР SARS-CoV-2 обнаружена РНК вируса. В связи с положительным результатом ПЦР, клинической картиной COVID-19 пациент был госпитализирован в ГКБ № 52 для дальнейшего лечения.

При поступлении (14.05.2020) проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. По данным МСКТ ОГК выявлены множественные двусторонние зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, ретикулярные изменения (сгазу-равинг), двусторонняя вирусная пневмония степени тяжести КТ-2–3. Результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. При первичном осмотре признаков дыхательной недостаточности не выявлено, SpO₂ 97 % при дыхании атмосферным воздухом, температура тела 37,2 °С, гемодинамика стабильная, кожного и слизистого геморрагического синдрома не наблюдалось. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 97,0 г/л, тромбоцитов 24,0 × 10⁹/л, лейкоцитов 28,4 × 10⁹/л, СРБ 83,52 мг/л, лактатдегидрогеназы 792,6 Ед/л, фибриногена 10,15 г/л; бластные клетки периферической крови составляли 60 %. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга обнаружено 24 % бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга выявлен иммунофенотип бластной популяции CD13⁺CD33⁺CD38⁺CD34⁺CD117⁺HLA-DR⁺CD45dim⁺, что соответствует острому миелоидному лейкозу. По данным молекулярно-цитогенетического исследования в 70 % клеток выявлена перестройка t(8;21)(q22;q22). По результатам проведенного обследования установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.

В связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией проводилась комплексная терапия согласно временным

клиническим рекомендациям (версия 6 от 28.04.2020): патогенетическая (плаквенил 200 мг 2 раза в сутки с 15.05.2020 по 27.05.2020, сарилумаб 200 мг № 1 (14.05.2020)), антибактериальная (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки + левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки с 14.05.2020 по 24.05.2020) терапия. В связи с развитием дыхательной недостаточности I степени на фоне течения двусторонней полисегментарной пневмонии проводилась респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5–10 л/мин. На фоне лечения наблюдались регресс дыхательной недостаточности, стойкая нормализация температуры тела, увеличение титра антител к SARS-CoV-2 (от 28.05.2020) — IgG 25,3 Ед/мл. По данным контрольной МСКТ ОГК от 23.05.2020 отмечалось уменьшение плотности очагов по типу «матового стекла», новых воспалительных очагов не выявлено; констатирована пневмония в стадии разрешения.

После полного регресса симптомов COVID-19, разрешения пневмонии по данным МСКТ ОГК и формирования защитного титра антител IgG по витальным показаниям 01.06.2020 пациенту начат курс ХТ по программе «7 + 3» с даунорубицином в стандартной дозе из расчета на 1,75 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Межкурсовой период осложнился миелотоксической аплазией кроветворения (16 дней миелотоксического агранулоцитоза), фебрильной нейтропенией, инфекционным эндокардитом, Herpes labialis.

В 1-й день перерыва курса полихимиотерапии (ПХТ) (08.06.2020) отмечались вираж лихорадки до 38,3 °С, снижение уровня нейтрофилов до 1 × 10⁹/л, повышение уровня СРБ до 72,8 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный. В посевах периферической крови, крови из центрального венозного катетера от 08.06.2020 роста микроорганизмов не выявлено. С 08.06.2020 по 13.06.2020 проводилась антибактериальная (цефепим/сульбактам 2 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки) и противогрибковая (позаконазол 200 мг 3 раза в сутки) терапия. На фоне терапии сохранялись лихорадка, высокий уровень маркеров воспаления. При контрольной МСКТ ОГК пневмонии не выявлено. По данным микробиологического исследования крови (12.06.2020) роста микроорганизмов не обнаружено. Эмпирически проведена коррекция терапии 13.06.2020: отменен цефепим/сульбактам, начата терапия меропенемом 1 г 3 раза в сутки, продолжена терапия амикацином и позаконазолом. Выполнялось обследование в целях поиска очага инфекции. По данным эхокардиографии (16.06.2020) в полости правого предсердия выявлена вегетация размером 1,9 × 0,3 см. Центральный венозный катетер удален, отправлен на микробиологическое исследование. Выполнен 3-кратный посев периферической крови. Однако по данным микробиологического исследования ни в одном из образцов роста микроорганизмов не выявлено. С 16.06.2020 по 22.06.2020 пациенту проводилась терапия в объеме: ванкомицин 1 г 2 раза в сутки, гентамицин

160 мг 2 раза в сутки, меропенем 1 г 3 раза в сутки, вориконазол 400 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза, далее — 200 мг 2 раза в сутки. При контрольной эхокардиографии (22.06.2020) отмечен рост размера вегетации в полости правого предсердия до $2,2 \times 0,4$ см. У пациента сохранялась лихорадка (максимально до $40,4$ °C). Также отмечался рост уровней маркеров воспаления: СРБ 169,6 мг/л, прокальцитонина 2,3 нг/мл. Посевы крови оставались стерильными. Дозы антибактериальной терапии были эскалированы 22.06.2020: меропенем 2 г 3 раза в сутки, гентамицин 200 мг 2 раза в сутки, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки. Проведена смена противогрибковой терапии на амфотерицин В 50 мг 3 раза в сутки. На фоне терапии состояние пациента с положительной динамикой в виде стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления. Антибактериальная и противогрибковая терапия завершена 30.06.2020. Также в течение всего периода госпитализации проводилась заместительная трансфузионная терапия: аферезный тромбоконцентрат № 17, эритроцитная взвесь № 9, СЗП № 2.

По данным контрольных ПЦР-исследований мазков из носоглотки РНК вируса SARS-CoV-2 не выявлялась. К концу госпитализации отмечалось нарастание уровней антител к SARS-CoV-2 — IgG 48,03 Ед/мл. По данным контрольной МСКТ ОГК наблюдался полный регресс воспалительных изменений в легких. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (30.06.2020) обнаружено 3,2 % бластных клеток.

Пациент выписан на межкурсовой период в стабильном состоянии 02.07.2020 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Заключение. Несмотря на развитие инфекционных осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза, у пациента не было выявлено признаков реактивации коронавирусной инфекции после проведения курса ПХТ. Данный клинический случай демонстрирует необходимость разработки шкал оценки риска проведения химиотерапевтического лечения у пациентов с COVID-19, а также определения оптимальных сроков начала ХТ после перенесенной коронавирусной инфекции. Это позволит наиболее рано начать специфическое противоопухолевое лечение у пациентов с острыми лейкозами и другими онкогематологическими заболеваниями с агрессивным течением.

Клинический случай 3

Пациент, 57 лет, 07.11.2020 поступил в ГКБ № 52 с диагнозом COVID-19, тяжелое течение. Из анамнеза известно, что 01.11.2020 пациент отметил появление общей слабости, повышение температуры до $38,0$ °C, умеренную одышку при физической нагрузке; 05.11.2020 — резкое ухудшение состояния в виде выража лихорадки до $39,0$ °C, нарастания одышки в покое, появления чувства нехватки воздуха. По каналу скорой медицинской помощи был госпитализирован в одну из московских клиник, где находился с 05.11.2020 по 07.11.2020. По данным МСКТ ОГК от 07.11.2020 у пациента выявлены призна-

ки вирусной пневмонии COVID-19 тяжелой (КТ-3–4) степени. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 07.11.2020 положительный. При обследовании в гемограмме была выявлена трехростковая цитопения (уровни гемоглобина 98 г/л, тромбоцитов 89×10^9 /л, лейкоцитов 3×10^9 /л). В связи с подозрением на гемобластоз 07.11.2020 пациент был переведен в ГКБ № 52 для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в ГКБ № 52 состояние тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью II степени (SpO_2 86 % на фоне респираторной поддержки в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 10 л/мин), в связи чем был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 8. При обследовании, помимо трехростковой цитопении, были выявлены гепатомегалия (правая доля 190 мм, левая доля 86 мм), спленомегалия (214×112 мм), повышение уровня СРБ до 324 мг/л. При пересмотре МСКТ ОГК от 07.11.2020 обнаружены двусторонние сливные зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, тяжелой (КТ-3–4) степени. Результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. Данные морфологического исследования костного мозга: уровни лимфоцитов 31,6 %, пролимфоцитов 24,4 %; к пролимфоцитам отнесены лимфоидные клетки более крупных размеров, с омоложенной структурой хроматина, остатком нуклеолы, у части клеток обрывчатый край цитоплазмы («волосатые» клетки). При иммунофенотипировании образца костного мозга выявлена атипичная популяция клеток в количестве 40 % от общего числа лейкоцитов с иммунофенотипом $CD19^{++}CD5-CD10-CD20^{++}CD22^{++}CD23-CD79b-CD103^{+}CD11c^{+}CD25^{++}FMC7^{+}Kappa^{++}Lambda^{-}$, что соответствует волосатоклеточному лейкозу. При молекулярно-генетическом исследовании костного мозга обнаружена мутация V600E в гене BRAF. Аллельная нагрузка 15,66 %. Таким образом, на основании результатов проведенных исследований установлен диагноз: волосатоклеточный лейкоз, впервые выявленный.

Проводилось комбинированное лечение коронавирусной инфекции согласно временным российским клиническим рекомендациям (версия 9 от 26.10.2020): антибактериальная (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки), противовоспалительная (дексаметазон 6 мг 2 раза в сутки), антикоагулянтная (эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно), сопроводительная терапия. Терапия ингибиторами интерлейкина 6 не проводилась с учетом панцитопении и высокого риска септических осложнений. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ (с 328 до 60 мг/л), уменьшения выраженности дыхательной недостаточности (снижены потоки кислорода до 5 л/мин).

Однако 12.11.2020 состояние пациента ухудшилось, вновь стала нарастать дыхательная недостаточность.

В связи с этим в целях исключения тромбоэмболии легочной артерии пациенту была выполнена МСКТ ОГК с внутривенным контрастным усилением. Данных о наличии тромбоэмболии легочной артерии не получено; выявлены рентгенологические признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, крайне тяжелой (КТ-4) степени; признаки развития острого респираторного дистресс-синдрома; отрицательная динамика в сравнении с МСКТ ОГК от 07.11.2020. В связи с прогрессивно нарастающей дыхательной недостаточностью в условиях ОРИТ начата неинвазивная искусственная вентиляция легких. С учетом тяжести состояния, иммунодефицита на фоне течения волосатоклеточного лейкоза, выраженной лейкопении (уровень лейкоцитов $0,3 \times 10^9/\text{л}$) проведена смена антимикробной терапии на цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. В связи с присоединением кандидозного стоматита, доказанного микробиологически, проводилась терапия флуконазолом 400 мг/сут. Продолжена терапия дексаметазоном 8 мг/сут. В целях профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции начата круглосуточная инфузия гепарина со скоростью 1000 ЕД/ч под контролем коагулограммы.

Состояние пациента стабилизировалось, 17.11.2020 он был переведен в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ №52. В условиях отделения продолжена терапия, начатая в ОРИТ №8. В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью проводилась респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 7 л/мин. При контрольной МСКТ ОГК (21.11.2020) отмечалась положительная рентгенологическая динамика течения пневмонии в сравнении с МСКТ ОГК от 12.11.2020: уменьшились размеры и выраженность очагов по типу «матового стекла». Данные лабораторных исследований: уровни лейкоцитов $1,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 100 г/л, СРБ 0,42 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный.

С учетом стабилизации состояния пациента, стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления, а также сохраняющейся панцитопении, выраженной спленомегалии 22.11.2020 по витальным показателям пациенту начата терапия ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом 240 мг/сут.

Состояние пациента с отрицательной динамикой: 30.11.2020 стала нарастать дыхательная недостаточность, появилась лихорадка, лабораторно отмечалось нарастание уровня СРБ до 138 мг/л. По данным МСКТ ОГК выявлены признаки присоединения бактериальной пневмонии. Проведена смена антибактериальной терапии на имипенем/циластатин 1 г 4 раза в сутки, продолжена терапия амикацином. С учетом высокого риска развития грибковых осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза (уровень нейтрофилов $0,03 \times 10^9/\text{л}$) начата терапия амфотерицином В 50 мг/сут. Терапия вемурафенибом была продолжена. На фоне проводимой

терапии отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, снижались уровни маркеров системной воспалительной реакции. В связи с развитием тяжелой гипокалиемии на фоне терапии амфотерицином В 10.12.2020 проведена смена противогрибковой терапии на позаконазол 200 мг 3 раза в сутки перорально, продолжена антибактериальная терапия в прежнем объеме.

Состояние пациента 20.12.2020 оценивалось ближе к удовлетворительному. Регрессировала дыхательная недостаточность, значительно уменьшилась спленомегалия. Лабораторно отмечалось снижение выраженности цитопении (уровни лейкоцитов $1,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $93 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 88 г/л), нормализовались уровни маркеров воспаления. Антибактериальная терапия завершена 20.12.2020.

Пациент был выписан в стабильном состоянии 25.12.2020 под амбулаторное наблюдение гематолога по месту жительства. На момент выписки дыхательная недостаточность полностью регрессировала, выявлен защитный титр антител к вирусу SARS-CoV-2 – IgG 165,3 Ед/мл. В настоящее время пациент продолжает терапию вемурафенибом, наблюдается гематологом по месту жительства.

Заключение. При выборе тактики специфического противоопухолевого лечения следует учитывать риск реактивации коронавирусной инфекции на фоне миелотоксической аплазии кроветворения. В связи с этим необходимо рассматривать все доступные опции специфического лечения, способные сократить длительность миелотоксического агранулоцитоза или полностью исключить его развитие. В данном случае препарат вемурафениб, применяемый off-label при лечении волосатоклеточного лейкоза, являлся эффективной и менее токсичной альтернативой стандартной терапии аналогами пуринов. М. Grever и соавт. предлагают использовать вемурафениб в качестве bridge-терапии на время пандемии COVID-19 с дальнейшим переходом на препараты, зарегистрированные для лечения волосатоклеточного лейкоза, после стабилизации эпидемиологической обстановки [10].

Клинический случай 4

Пациентка, 24 лет, 01.01.2021 (на 38-й неделе беременности) отметила увеличение левого подмышечного лимфатического узла (ЛУ). С 04.01.2021 ее начали беспокоить стойкая субфебрильная температура тела, увеличение шейных ЛУ. Амбулаторно проводились симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальная терапия амоксициллином, без эффекта. Пациентка 10.01.2021 была госпитализирована в ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана, где выявлен положительный результат ПЦР SARS-CoV-2. В связи с подозрением на коронавирусную инфекцию пациентка была переведена в инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы. По результатам клинического анализа крови выявлены лейкоцитоз ($20,5 \times 10^9/\text{л}$),

абсолютный лимфоцитоз ($10,9 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени тяжести (уровень гемоглобина 96 г/л), тромбоцитопения ($129 \times 10^9/\text{л}$). По данным КТ ОГК и органов брюшной полости выявлено увеличение шейных, подмышечных ЛУ, ЛУ средостения, максимальным размером до 35 мм , данных о наличии пневмонии не получено. На 40-й неделе беременности (13.01.2021) произошли срочные роды, объем кровопотери составил 200 мл . В связи с нарастанием лейкоцитоза, тромбоцитопении, дальнейшим снижением уровня гемоглобина 16.01.2021 пациентка была переведена в ОРИТ №8 ГКБ №52.

При поступлении состояние пациентки тяжелое, обусловлено лихорадкой, опухолевой интоксикацией, гипоксемическим синдромом. При осмотре обращали на себя внимание одутловатость лица, выраженный периорбитальный отек, периферическая лимфаденопатия (увеличение шейных, поднижнечелюстных, подмышечных, над- и подключичных, паховых ЛУ), кожно-геморрагический синдром в виде гематом периорбитальной области, в локтевых сгибах и местах инъекций, увеличение околоушных слюнных желез, снижение саливации. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 63 г/л , тромбоцитов $117 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $40,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $16,93 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $12,9 \times 10^9/\text{л}$, СРБ $59,99 \text{ мг/л}$, фибриногена $1,22 \text{ г/л}$, результат теста на прокальцитонин отрицательный. По данным МСКТ ОГК воспалительного процесса в легких не обнаружено. Пациентка была осмотрена гинекологом, исключен эндометрит. Также в связи с жалобами больной на снижение саливации, увеличением околоушных слюнных желез по данным физикального осмотра было выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез (заключение: все осмотренные железы умеренно инфильтрованы, околоушные резко увеличены (справа до $78 \times 56 \text{ мм}$, слева до $84 \times 62 \text{ мм}$), ультразвуковая картина двустороннего паротита (вероятнее всего специфического генеза), лимфаденопатии подчелюстных, околоушных, шейных областей с обеих сторон). В целях подавления лактации начата терапия каберголином $0,5 \text{ мг/сут}$. Начата антибактериальная терапия: амоксициллин/сульбактам $1,5 \text{ г}$ 3 раза в сутки, с временным эффектом. В связи с повторным выражением лихорадки, высокими уровнями маркеров воспаления (уровень СРБ $32,77 \text{ мг/л}$) 19.01.2021 проведена смена антибактериальной терапии на цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки и амикацин 1 г 1 раз в сутки. В связи с сохраняющейся лихорадкой, нарастанием уровня прокальцитонина до 8 нг/мл 21.01.2021 к терапии добавлен линезолид 600 мг 2 раза в сутки.

В целях верификации гематологического диагноза пациентке проведено комплексное обследование. По данным морфологического исследования костного мозга выявлены $1,2\%$ бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружена атипичная популяция клеток в количестве 33% от общего числа лейкоцитов с иммунофенотипом $\text{су}^{\text{CD33}^+ \text{sCD4}^+ \text{CD7}^+ \text{CD5}^- \text{CD2}^+ \text{CD4}^+ \text{CD8}^+ \text{CD1a}^- \text{CD16}^- \text{CD56}^- \text{CD45}^+$, что соответствует хроническому Т-клеточному лимфопролиферативному за-

болеванью. По данным КТ ЛУ шеи, грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства отмечалось увеличение всех групп ЛУ более чем на 2 см , кроме ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства. Выполнена эксцизионная биопсия левого шейного ЛУ с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Получено заключение: морфологическая картина характеризует крупноклеточную лимфому; клетки опухолевого субстрата мноморфно экспрессируют CD30 , CD3 , CD2 , ALK (ядерно-цитоплазматическая реакция, что свидетельствует в пользу $t(2;5)$), EMA , гранзим В, CD45 ; индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет не менее 80% положительных опухолевых клеток; среди опухолевого лимфоидного пролиферата расположены рассеянно В-клетки; опухолевые клетки не экспрессируют CD10 , TdT , MPO , панцитокератин, CD20 , PAX5 ; в ЛУ морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK -положительной, с высокой пролиферативной активностью. Таким образом, установлен диагноз: анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK^+ , IV стадия по классификации Ann Arbor.

С учетом большого объема опухолевой массы, лейкоцитоза до получения результатов обследования по витальным показателям проводилась циторедуктивная терапия: дексаметазон 20 мг/сут (19.01.2021–20.01.2021), циклофосфамид 400 мг/сут + дексаметазон 20 мг/сут (21.01.2021–26.01.2021). Также с учетом гипоксемического синдрома, выраженной коагулопатии и геморрагического синдрома выполнялись трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата, криопреципитата.

В связи со стабилизацией состояния 21.01.2021 пациентка была переведена в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ №52. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности отека лица, размеров слюнных желез, появления активной саливации, постепенного снижения уровня лейкоцитов периферической крови. Однако сохранялись стойкая лихорадка, высокие уровни маркеров воспаления. В связи с этим пациентке с множеством факторов риска развития инфекционных осложнений (иммунодефицит на фоне течения онкогематологического заболевания, терапия высокими дозами глюкокортикостероидов, послеродовой период) 26.01.2021 проведена коррекция антибактериальной терапии на дорипенем 500 мг 4 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки, к терапии добавлен позаконазол 200 мг 3 раза в сутки.

С учетом агрессивного характера роста опухоли, эффекта от проводимой циторедуктивной терапии, стабилизации состояния пациентки 27.01.2021 начаты индукционный курс ХТ по программе СНОЕР из расчета на $1,78 \text{ м}^2$ площади поверхности тела (преднизолон 40 мг/м^2 с 27.01.2021 по 31.01.2021, циклофосфан 750 мг/м^2 27.01.2021, доксорубицин 50 мг/м^2 27.01.2021, этопозид 100 мг/м^2 с 27.01.2021 по 29.01.2021, винбластин 10 мг 27.01.2021), поддерживающая гастропротективная, противорвотная, инфузионная терапия, профилактика

синдрома лизиса опухоли аллопуринолом. Антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с выраженной коагулопатией, геморрагическим синдромом в виде гематом на коже тела, рецидивирующего носового кровотечения. По результатам цитологического исследования ликвора (28.01.2021) диагностирована нейрорлейкемия (цитоз 36/3 за счет лимфоцитов), выполнено интратекальное введение цитостатиков. Также по данным лабораторных исследований диагностирован синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (уровень фибриногена 1,12 г/л, протромбиновое время 15,5 с, уровень D-димера 5318 нг/мл), проводилась терапия гепарином (постоянная инфузия со скоростью 500 ЕД/ч).

Состояние пациентки с отрицательной динамикой в виде выража лихорадки до 40 °С (31.01.2021). Признаков дыхательной недостаточности при осмотре не выявлено, SpO₂ 96 % при дыхании атмосферным воздухом, частота дыхательных движений 17 в минуту. Данные лабораторных исследований: уровень СРБ 2,61 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный. Взят мазок из зева, результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. При контрольной МСКТ ОГК выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Состояние пациентки расценено как реактивация коронавирусной инфекции. Проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП, без осложнений. С учетом предшествующей ХТ терапия ингибиторами интерлейкина 6, глюкокортикостероидами не проводилась ввиду высокого риска септических осложнений.

На 2-й день перерыва после курса СНОЕР (02.02.2021) у пациентки было отмечено развитие миелотоксической аплазии кроветворения (уровень нейтрофилов периферической крови 0,51 × 10⁹/л). В связи с нарастающим геморрагическим синдромом в виде увеличения объема выделений из половых путей 03.02.2021 антикоагулянтная терапия гепарином прервана. В связи с развитием мукозита полости рта II степени, диарейным синдромом 04.02.2021 проведена коррекция антигрибковой терапии на амфотерицин В 50 мг 3 раза в сутки, к антибактериальной терапии добавлен метронидазол 500 мг 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась некоторая положительная динамика в виде снижения температуры тела до субфебрильных значений, уровни маркеров воспаления не нарастали.

Однако 05.02.2021 состояние пациентки ухудшилось. Стала нарастать дыхательная недостаточность, что потребовало начала респираторной поддержки в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л/мин. На фоне оксигенотерапии дыхательная недостаточность была компенсирована, при дыхании атмосферным воздухом SpO₂ 92 %, частота дыхательных движений 22 в минуту. Также отмечался вираж лихорадки до 38,1 °С. Данные МСКТ ОГК (05.02.2021): отрицательная динамика течения пневмонии, увеличение размеров очагов по типу «матового стекла», рентгенологическая картина вирусной пневмонии

среднетяжелой (КТ-3) степени. Лабораторно наблюдалось дальнейшее снижение показателей крови: уровни нейтрофилов 0,15 × 10⁹/л, тромбоцитов 11 × 10⁹/л, уровни маркеров воспаления оставались в пределах нормальных значений. Выполнены посевы периферической крови и крови из центрального венозного катетера, материал отправлен на микробиологическое исследование.

В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью пациентка была переведена в ОРИТ №8 для дальнейшего лечения. В связи с выраженной отрицательной динамикой в виде нарастания дыхательной недостаточности, угнетения сознания, нарастанием напряженности системно-воспалительного ответа (рост уровня СРБ) 06.02.2021 проведена коррекция противомикробной терапии на меропенем 1 г 3 раза в сутки, полимиксин В 100 мг 2 раза в сутки, амфотерицин В 100 мг 1 раз в сутки, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки внутривенно, ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки внутрь. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью 06.02.2021 проведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких. Данные МСКТ ОГК (06.02.2021): увеличение распространенной пневмонической инфильтрации степени КТ-3 с уплотнением ее структуры в задних отделах по типу острого респираторного дистресс-синдрома. Начата противовирусная терапия ремдесивиром 200 мг/сут. В связи с нарастанием полиорганной недостаточности 07.02.2021 начаты заместительная почечная терапия (гемодиализация), искусственная вентиляция легких с агрессивными параметрами, вазопрессорная поддержка с нарастанием доз норадреналина.

В 16:10 07.02.2021 состояние пациентки агональное, проведен полный комплекс реанимационных мероприятий, направленный на восстановление витальных функций в течение 30 мин, без эффекта. В 16:40 констатирована биологическая смерть пациентки. Непосредственной причиной смерти послужила полиорганная недостаточность, развившаяся вследствие инфекционно-токсического шока на фоне течения сепсиса, ассоциированного с *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (по результатам посевов периферической крови от 05.02.2021). По результатам ПЦР-исследования аутопсийного материала обнаружена РНК SARS-CoV-2. Таким образом, причиной летального исхода у пациентки с агрессивной анапластической лимфомой стали инфекционные осложнения на фоне миелотоксического агранулоцитоза.

Заключение. Развитие тяжелых форм коронавирусной инфекции на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного течением гематологического заболевания, зачастую требует выбора индивидуальной тактики лечения. Патогенетическая терапия COVID-19 не всегда возможна ввиду высокого риска септических осложнений. В качестве этиотропной терапии в 1-ю неделю заболевания могут быть использованы противовирусный препарат ремдесивир, Ig человека против COVID-19. В рамках лечения пациентов с вторичным иммунодефицитом данные препараты могут стать безопасной альтернативой патогенетическому лечению.

Однако применение этих препаратов ограничено сроком заболевания. Их наибольшая эффективность достигается в первые дни заболевания и снижается по мере колонизации вирусом ткани легких.

Обсуждение. Один из наиболее сложных клинических сценариев – впервые диагностированное онкогематологическое заболевание на фоне активного течения COVID-19. В таких случаях первостепенное значение имеет оценка рисков начала специфической противоопухолевой терапии, так как ХТ может значительно ухудшить прогноз коронавирусной инфекции. В то же время задержка ХТ в ожидании полного исчезновения признаков COVID-19 не всегда возможна, особенно у пациентов с острыми лейкозами и агрессивными неходжкинскими лимфомами. В лечении таких пациентов необходимо по возможности минимизировать длительность периода миелотоксической аплазии кроветворения за счет выбора более щадящих схем ХТ, но только в тех случаях, когда при этом не снижается эффективность противоопухолевой терапии. В случае, когда такие схемы терапии недоступны в силу специфики заболевания, ХТ следует по возможности начинать после регресса острых симптомов COVID-19, снижения уровней лабораторных маркеров воспаления, начального разрешения пневмонии по данным рентгенологической диагностики.

COVID-19 как осложнение химиотерапевтического лечения

Клинический случай 5

Пациентка, 27 лет, в сентябре 2020 г. был установлен диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, стадия IVB. Диагноз установлен на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата шейного ЛУ (заключение: иммунофенотип опухолевых клеток CD30⁺, CD20⁺, PAX5⁺, CD3⁻; морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют лимфому Ходжкина, вариант нодулярного склероза, grade I). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), выявлены увеличенные ЛУ с гиперфиксацией радиофармацевтического препарата: нижние шейные, подключичные слева до 28 мм, стандартизированный уровень захвата (SUV) 30,58; подключичные справа до 18 мм, SUV 15,85; множественные медиастинальные ЛУ, наибольший паратрахеальный до 35 мм, SUV 30,77; множественные внутрибрюшные ЛУ, наибольший у ворот печени до 42 мм, SUV 15,78; множественные забрюшинные ЛУ, наибольший конгломерат подвздошных справа до 29 мм, SUV 23,25; подвздошный справа ЛУ до 13 мм, SUV 5,51; увеличение селезенки (краниокаудальный размер 139 мм); очаги гиперфиксации и гиподенсивных до 40 мм образований в селезенке, SUV 28,06; очаги гиперфиксации радиофармацевтического препарата в костях на фоне очагов уплотнения костной ткани (костях таза, трубчатых костях, единичных позвонках); таргетные очаги в теле позвонка L3, SUV до 9,01 мм; в метафизе правой бедренной кости SUV 4,98,

в боковой массе крестца SUV 6,44. Заключение ПЭТ/КТ: картина очагового поражения селезенки, костей, распространенной лимфаденопатии с патологической метаболической активностью в рамках лимфопролиферативного заболевания. Гистологическое исследование костного мозга не проводилось.

С 02.10.2020 по 28.10.2020 проведено 2 курса ПХТ по схеме ВЕАСОПП-14 (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или дакарбазин, преднизолон). С 03.11.2020 начат курс ПХТ по схеме АВВД (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Очередное введение химиопрепаратов было запланировано на 17.11.2020, однако 05.11.2020 пациентка отметила ухудшение самочувствия, появились кашель, общая слабость. По данным рентгенографии ОГК выявлены двусторонняя пневмония, косвенные признаки минимального гидроторакса справа, медиастинальная лимфаденопатия. Начата антибактериальная терапия цефотаксимом 2 г 3 раза в сутки внутривенно капельно. Однако на фоне проводимой терапии состояние пациентки ухудшалось: 07.11.2020 вираж лихорадки до 38,0 °С. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 08.11.2020 положительный. По данным МСКТ ОГК (09.11.2020) выявлены множественные зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, рентгенологические признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Пациентка 10.11.2020 была госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние пациентки средней степени тяжести, обусловлено дыхательной недостаточностью I степени (частота дыхательных движений 21 в минуту, SpO₂ 89 %). Температура тела на момент осмотра 37,5 °С. Проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. По данным МСКТ ОГК подтверждена вирусная пневмония степени тяжести КТ-2. Антитела к вирусу SARS-CoV-2: IgG 0,64 Ед/мл, IgM 0,09 Ед/мл. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 83 г/л, тромбоцитов 452 × 10⁹/л, лейкоцитов 0,5 × 10⁹/л, лимфоцитов 0,1 × 10⁹/л, нейтрофилов 0,4 × 10⁹/л, СРБ 61,57 мг/л, фибриногена 9,78 г/л, D-димера 283 нг/мл, результат теста на прокальцитонин отрицательный.

Начаты респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л/мин, терапия ингибитором интерлейкина 6 – тоцилизумаб 400 мг (10.11.2020, № 1). Начата антибактериальная (цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки), антикоагулянтная (эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно), сопроводительная муколитическая и дезинтоксикационная терапия.

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности (SpO₂ 82 % на фоне респираторной поддержки

в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 15 л/мин) 11.11.2020 пациентка была переведена в ОРИТ. Исключена острая коронарная патология, тромбоэмболия легочной артерии. К терапии добавлен флуконазол 400 мг/сут.

В стабильном состоянии 12.11.2020 пациентка переведена в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52. На момент перевода температура тела 37,5 °С, дыхательная недостаточность компенсирована респираторной поддержкой в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 10 л/мин. В связи с сохраняющимся агранулоцитозом проведена смена антибактериальной и противогрибковой терапии на амикацин 1 г 1 раз в сутки внутривенно, цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки внутривенно, позаконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь. Перед началом антибактериальной терапии выполнены посевы периферической крови (стерильно), полости рта (нормальная флора верхних дыхательных путей), мочи (рост *Escherichia coli* 10³ КОЕ). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ (с 61,57 до 1,5 мг/л), результат теста на прокальцитонин отрицательный. Однако сохранялась дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки. У пациентки 16.11.2020 отмечены прирост уровня нейтрофилов (1,1 × 10⁹/л), выход из миелотоксического агранулоцитоза (длительность МТА неизвестна).

Повторный вираж субфебрильной температуры тела до 37,5 °С возник 20.11.2020, выполнена МСКТ ОГК, по результатам которой наблюдались отрицательная рентгенологическая динамика течения вирусной пневмонии, увеличение очагов уплотнения по типу «матового стекла», появление новых аналогичных очагов, вирусная пневмония степени тяжести КТ-3. Данные серологического исследования крови на обнаружение антител к вирусу SARS-CoV-2: IgM 0,06 Ед/мл, IgG 0,38 Ед/мл. Таким образом, у пациентки с вторичным иммунодефицитом на фоне течения онкогематологического заболевания и предшествующего химиотерапевтического лечения наблюдалось нарушение выработки антител к вирусу SARS-CoV-2. В целях пассивной иммунизации проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП реконвалесцента COVID-19. Пациентка трансфузию перенесла удовлетворительно. Также с учетом высокого риска развития инвазивного аспергиллеза легких к терапии был добавлен амфотерицин В 100 мг 1 раз в сутки внутривенно.

На фоне проведенной терапии состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Регрессировала дыхательная недостаточность, отмечались стойкая нормализация температуры тела, низкие уровни маркеров воспаления. По данным МСКТ ОГК (27.11.2020) наблюдалась положительная рентгенологическая динамика течения пневмонии в виде уменьшения размеров очагов уплотнения по типу «матового стекла». При контрольном определении антител к SARS-CoV-2 был выявлен защитный титр антител IgG 30,6 Ед/л.

Пациентка выписана 03.12.2020 в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Обсуждение. У пациентов, находящихся на активном химиотерапевтическом лечении, довольно часто наблюдается нарушение выработки антител к SARS-CoV-2. Пассивная иммунизация антиковидной патогенредуцированной СЗП реконвалесцентов COVID-19 может быть использована в данной группе пациентов. Однако меры профилактики повторного заражения SARS-CoV-2 должны иметь первостепенное значение, поскольку в настоящее время нет достоверных данных о длительности и защитной силе посттрансфузионного иммунитета. Течение коронавирусной инфекции у таких пациентов зачастую осложняется присоединением бактериальных и грибковых инфекций. Миелотоксический агранулоцитоз, тяжелые бактериальные и грибковые инфекционные осложнения резко сужают арсенал препаратов для лечения COVID-19. Ингибиторы интерлейкина 6 (например, тоцилизумаб), глюкокортикостероиды, входящие в стандарт лечения коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, у пациентов с нейтропенией после ХТ следует применять в меньших дозах ввиду высокого риска септических осложнений. Лечение иммуносупрессивными препаратами следует проводить под тщательным мониторингом уровня прокальцитонина и других маркеров системной воспалительной реакции.

Положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19

Клинический случай 6

Пациент, 38 лет, 08.05.2020 поступил в отделение гематологии и высокодозной химиотерапии ГKB № 52 на 15-й день болезни с диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19. Из анамнеза заболевания известно, что 24.04.2020 появились общая слабость, лихорадка с максимальной температурой тела до 38,3 °С, головная боль, малопродуктивный кашель, чувство нехватки воздуха. При МСКТ ОГК (02.05.2020) выявлены очаги уплотнения по типу «матового стекла» в правом легком, вирусная пневмония степени тяжести КТ-1. Пациент амбулаторно получал лечение: гидроксихлорохин, амоксициллин/сульбактам. В клиническом анализе крови (от 05.05.2020) выявлены лейкоцитоз 96 × 10⁹/л, анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 78 г/л), тромбоцитопения (уровень тромбоцитов 64 × 10⁹/л), бластемия 10 %. В связи с выявленными лабораторными изменениями пациент был госпитализирован в гематологический стационар ГKB № 52 с подозрением на острый лейкоз.

При поступлении взят мазок, результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. При МСКТ ОГК признаков COVID-19 не выявлено, рентгенологических данных о наличии острого воспалительного процесса в легких не получено. При осмотре температура тела 37,4 °С, пациент астенизирован, интоксцирован, частота сердечных

сокращений 112 уд/мин, геморрагического синдрома нет, признаков дыхательной недостаточности не выявлено, SpO_2 98 % при дыхании атмосферным воздухом. По результатам проведенного обследования установлен диагноз: острый миеломоноцитарный лейкоз. Данные клинического анализа крови (08.05.2020): уровни лейкоцитов $130,4 \times 10^9$ /л, моноцитов 87,20 %, гемоглобина 87,0 г/л, тромбоцитов $55,0 \times 10^9$ /л, СРБ 14,73 мг/л, лактатдегидрогеназы 693,7 Ед/л, фибриногенов 5,61 г/л. В миелограмме (09.05.2020) выявлены 61,6 % бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга (13.05.2020) бластный регион составляет 30 %. Иммунофенотип бластной популяции $MPO^+CD13^+CD33^+CD38^+CD34^+CD117^+HLA-DR^+CD45dim^+$ соответствует острому миелоидному лейкозу.

С учетом отсутствия данных об активном течении коронавирусной инфекции по витальным показателям 13.05.2020 начат курс ХТ по программе «7 + 3 Даипо» в стандартных дозах из расчета на $1,93 \text{ м}^2$ площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. На 3-й день курса ХТ (15.05.2020) в клиническом анализе крови выявлена нейтропения, расцененная как развитие миелотоксического агранулоцитоза (восстановление уровня лейкоцитов на +18-й день).

У пациента 18.05.2020 развился эпизод лихорадки до $40,3 \text{ }^\circ\text{C}$, признаков дыхательной недостаточности не наблюдалось. Начата эмпирическая антибактериальная терапия: пиперацillin/сульбактам 4,5 мг 3 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. Взят мазок, результат ПЦП SARS-CoV-2 положительный. При контрольной МСКТ ОГК выявлены признаки вирусной пневмонии легкой (КТ-1) степени тяжести.

Согласно временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (версия 6 от 28.04.2020) с 19.05.2020 по 24.05.2020 пациенту проводилась терапия руксолитинибом 5 мг 2 раза в сутки, гидроксихлорохином 200 мг 2 раза в сутки. В целях пассивной иммунизации 20.05.2020 больному выполнена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП, без осложнений. При контрольной МСКТ ОГК (23.05.2020) наблюдалась отрицательная динамика течения вирусной пневмонии в виде увеличения размеров очагов по типу «матового стекла», а также появления новых очагов, пневмония степени тяжести КТ-2.

Пациенту 24.05.2020 проведена терапия сарилумабом 200 мг №1. На фоне терапии отмечались улучшение общего состояния, нормализация температуры тела. При контрольной МСКТ ОГК (02.06.2020) наблюдались уменьшение размеров очагов по типу «матового стекла», положительная динамика течения вирусной пневмонии.

Проводилась заместительная терапия эритроцитарной взвесью №5 в связи с анемией и гипоксемическим синдромом, концентратом тромбоцитов №17 в связи с глубокой тромбоцитопенией. Результат ПЦП SARS-CoV-2 от 06.06.2020 отрицательный. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (08.06.2020)

обнаружено 0,8 % бластных клеток. Констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Пациент выписан в стабильном состоянии 10.06.2020 на межкурсовой период.

В целях продолжения специфического лечения острого лейкоза 29.06.2020 пациент поступил в ГКБ им. В.В. Вересаева, 03.07.2020 проведено контрольное обследование. По данным цитологического исследования костного мозга бластные клетки составляют 0,4 %. При оценке минимальной остаточной болезни миелоидные предшественники с иммунофенотипом, соответствующим первичному, – 0,028 %. По данным цитогенетического исследования – кариотип нормальный. Также проведено молекулярное исследование костного мозга: $t(16;16)$, FLT3-D835 (F17), FLT/ITD (F11) не обнаружено. Перед началом курса ХТ взят мазок из ротоглотки.

Второй курс ХТ по программе «7 + 3 Ida» начат 03.07.2020. В 1-й день курса ХТ у пациента отмечался вираж лихорадки до $39 \text{ }^\circ\text{C}$, на 3-й день курса ХТ (05.07.2020) получен результат ПЦП SARS-CoV-2 – РНК вируса обнаружена. Положительный результат ПЦП и лихорадка были расценены как реактивация коронавирусной инфекции, в связи с чем курс ХТ был прерван, пациент выписан под амбулаторное наблюдение терапевта по месту жительства. За период госпитализации введены следующие препараты: цитарабин 180 мг 2 раза в день №2, идарубицин 15 мг/сут №2.

Пациент 08.07.2020 поступил в гематологическое отделение ГКБ №52 для дообследования и лечения. При поступлении температура тела $37,0 \text{ }^\circ\text{C}$, признаков дыхательной недостаточности не выявлено. Данные МСКТ ОГК: рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной COVID-19. По сравнению с КТ от 18.06.2020 отмечена положительная динамика; признаков активности инфекционного процесса не выявлено. Результат ПЦП SARS-CoV-2 от 10.07.2020 положительный. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 142,0 г/л, тромбоцитов $188,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $5,3 \times 10^9$ /л, СРБ 23,09 мг/л, лактатдегидрогеназы 139,6 Ед/л.

С учетом крайне долгого перерыва после индукционного курса ХТ, достигнутой молекулярной ремиссии, молодого возраста пациента, отсутствия данных об активном течении коронавирусной инфекции по витальным показателям было принято решение продолжить ХТ. С учетом прерванного курса в ГКБ им. В.В. Вересаева продолжено введение химиопрепаратов по протоколу «7 + 3 Ida» из расчета на $1,8 \text{ м}^2$ площади поверхности тела.

С 11.07.2020 по 15.07.2020 был проведен курс ХТ (цитарабин 360 мг внутривенно капельно, круглосуточная инфузия в 1–5-й дни, идарубицин 15 мг в 1-й день) на фоне стандартной сопроводительной терапии. У пациента 13.07.2020 было отмечено развитие миелотоксического агранулоцитоза (восстановление уровня лейкоцитов на +16-й день). Период миелотоксической аплазии кроветворения осложнился колитом тяжелого течения сочетанного генеза (*Clostridium difficile* toxin B, *Klebsiella*

pneumonia); сепсисом, ассоциированным с *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*; тромбоцитопенией IV степени, анемией тяжелой степени. Проводилась антибактериальная (цефоперазон/сульбактам внутривенно, ванкомицин внутривенно, ванкомицин внутрь, амикацин внутривенно), противогрибковая (вориконазол внутривенно) терапия с положительным эффектом. Проводилась заместительная терапия эритроцитарной взвесью №1 в связи с анемией, гипоксемическим синдромом и концентратом тромбоцитов №10 в связи с геморрагическим синдромом.

При контрольной КТ ОГК (20.07.2020) наблюдались рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной COVID-19. По сравнению с КТ от 16.07.2020 без динамики; признаков активности инфекционного процесса не выявлено. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 23.07.2020 отрицательный. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 (15.07.2020): IgM 3,32 Ед/мл, IgG 133 Ед/мл. По данным морфологического исследования костного мозга констатирована клинко-гематологическая ремиссия заболевания. Пациент выписан в стабильном состоянии 06.08.2020 с рекомендациями продолжить специфическое противоопухолевое лечение.

Заключение. Выявление положительного результата ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении, не всегда является показанием к прерыванию курса ПХТ. При принятии решения о продолжении курса ХТ необходимо индивидуально оценивать риски развития тяжелых форм коронавирусной инфекции с учетом клинической картины заболевания, активности воспалительного процесса в легких, наличия или отсутствия постинфекционного иммунитета. В данном клиническом случае с учетом перенесенной коронавирусной инфекции, высокого титра антител к SARS-CoV-2 IgG, а также отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких курс ХТ был продолжен. Несмотря на развитие миелотоксического агранулоцитоза и бактериальных осложнений после 2-го курса ХТ, признаков реактивации COVID-19 не наблюдалось.

Клинический случай 7

У пациента, 82 лет, диагноз хронического лимфолейкоза в стадии В по Binnet был установлен в 2013 г. на основании результатов магнитно-резонансной томографии, гистологического исследования биоптата шейного ЛУ, морфологического исследования пунктата костного мозга. С 2013 по 2015 г. проводилась иммунотерапия ритуксимабом, с 2015 г. пациент находился под наблюдением гематолога, специфического лечения не получал.

В феврале 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпигастральной области, отмечалось снижение массы тела на 15 кг за месяц. В июне 2020 г. выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией краев язвы и последующим иммуногистохимическим исследованием, по результатам которого диагностировано специфическое поражение желудка с морфологической картиной BCL-2-негативной диффузной В-крупнокле-

точной лимфомы типа non-GCB. При гистологическом исследовании пунктата надключичного ЛУ выявлена морфологическая картина мелкоклеточной лимфомы. По результатам проведенного обследования констатирована трансформация хронического лимфолейкоза в диффузную В-крупноклеточную лимфому, установлен диагноз: синдром Рихтера.

В начале июля 2020 г. проведен 1-й курс ПХТ по программе R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Межкурсовой период осложнился присоединением коронавирусной инфекции, диагностированной на основании клинической картины заболевания (лихорадка, появление сухого кашля), а также данных МСКТ ОГК (выявлена двусторонняя вирусная пневмония, с высокой вероятностью COVID-19, степени тяжести КТ-2). В связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией 16.07.2020 пациент госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГKB №52 для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено интоксикационным синдромом, температура тела 38,4 °C, признаков дыхательной недостаточности на момент осмотра не наблюдалось, SpO₂ 96 % при дыхании атмосферным воздухом. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 123 г/л, тромбоцитов 165 × 10⁹/л, лейкоцитов 4,8 × 10⁹/л, лимфоцитов 0,8 × 10⁹/л, СРБ 79,20 мг/л, фибриногена 8,61 г/л. По результатам МСКТ ОГК выявлены признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный.

Проводилась комплексная терапия новой коронавирусной инфекции согласно временным российским клиническим рекомендациям (версия 7 от 03.06.2020): тоцилизумаб 400 мг №1; антибактериальная терапия (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки); ингаляционная терапия подогретой гелиево-кислородной смесью. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика течения коронавирусной инфекции в виде стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров системной воспалительной реакции (уровень СРБ (от 27.07.2020) 0,45 мг/л), регресса очагов пневмонии по данным МСКТ ОГК.

В связи со стабилизацией состояния пациента, отсутствием признаков активной коронавирусной инфекции, а также с учетом агрессивного характера роста опухоли с 04.08.2020 по 08.08.2020 пациенту был проведен курс ПХТ по программе mini-CHOP (преднизолон 40 мг/м² с 04.08.2020 по 08.08.2020, циклофосфамид 400 мг/м² 04.08.2020, доксорубин 25 мг/м² 04.08.2020, винкристин 1 мг 04.08.2020) из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии, без введения ритуксимаба ввиду высокого риска реактивации коронавирусной инфекции на фоне лечения моноклональными антителами к CD20⁺. Введение химиопрепаратов пациент перенес удовлетворительно.

У пациента 09.08.2020 отмечена отрицательная динамика состояния в виде повышения температуры тела до фебрильных значений. При контрольной МСКТ ОГК обнаружены рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной коронавирусной инфекции, данных о наличии активного инфекционного процесса не получено. По результатам бактериологического исследования крови роста микроорганизмов не выявлено. С 09.08.2020 по 19.08.2020 пациенту проводилась антибактериальная терапия: цефепим/сульбактам 2 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. С 11.08.2020 в связи с повторным выражением лихорадки до фебрильных значений начата противогрибковая терапия флуконазолом 400 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде стойкой нормализации температуры тела.

Несмотря на удовлетворительное состояние пациента, низкие уровни маркеров воспаления, отсутствие очагов вирусной пневмонии по данным КТ, 12.08.2020 обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом ПЦР. Также, несмотря на перенесенную коронавирусную инфекцию, у пациента не отмечалось нарастания уровней антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. Результат количественного определения уровней антител к SARS-CoV-2: IgM 1,12 Ед/л, IgG 0,31 Ед/л. Пациенту 14.08.2020 проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной донорской СЗП. При повторном определении титра антител к вирусу SARS-CoV-2 (19.08.2020) уровень IgG составлял 14,12 Ед/л.

Пациент выписан в стабильном состоянии 21.08.2020 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию. Однако в связи с необходимостью соблюдения режима самоизоляции в течение 14 дней после выписки пациент не смог продолжить ХТ в условиях «чистого» (неинфекционного) гематологического стационара. В связи с этим 01.09.2020 пациент повторно поступил в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. С 02.09.2020 по 06.09.2020 проведен курс *mini-CHOP* № 2 из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Введение химиопрепаратов пациент перенес удовлетворительно, без осложнений. Признаков реактивации коронавирусной инфекции за период госпитализации не выявлено. Пациент выписан в стабильном состоянии 09.09.2020.

В связи с выражением лихорадки 26.09.2020 больной был вновь госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. При поступлении проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. При МСКТ ОГК данных об активном инфекционном процессе в легких не выявлено. По результатам ПЦР SARS-CoV-2 РНК вируса не обнаружена. По данным лабораторных методов исследования отмечались анемия легкой степени (уровень гемоглобина 118 г/л), повышение уровня СРБ (12,68 мг/л). С учетом отсутствия видимых очагов инфекции начата эмпирическая антибактериальная терапия: левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки,

амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления. В повторно взятом мазке из носоглотки (30.09.2020) обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2. Также по результатам серологического исследования на количественное определение антител к вирусу SARS-CoV-2 выявлен повышенный титр антител — IgM 9,92 Ед/л, IgG 9,41 Ед/л. В связи с этим 30.09.2020 пациенту проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной донорской плазмы, без осложнений.

С учетом агрессивного характера опухоли, длительного межкурсового периода, удовлетворительного состояния пациента, а также отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких 01.10.2020 начат 3-й курс ХТ по программе *mini-CHOP* из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Курс ХТ пациент перенес удовлетворительно.

Выполнено контрольное обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции, рентгенологических и лабораторных данных о реактивации COVID-19 не получено. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 11.10.2020 отрицательный. Пациент выписан в стабильном состоянии 13.10.2020 под амбулаторное наблюдение гематолога с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Заключение. Длительное выявление положительного результата ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов с гемобластозами зачастую приводит к систематическому отказу от проведения специфической противоопухолевой терапии, что, в свою очередь, значительно ухудшает прогноз онкогематологического заболевания. В связи с этим следует индивидуально оценивать риски проведения ХТ у пациентов с персистирующей коронавирусной инфекцией и при необходимости корректировать тактику химиотерапевтического лечения в сторону выбора менее токсичных курсов ПХТ.

Обсуждение. На фоне вторичного иммунодефицита у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может наблюдаться длительное персистирование вируса на слизистых оболочках полости рта и носоглотки. В связи с этим в данной группе пациентов могут выявляться положительные результаты ПЦР SARS-CoV-2 на фоне отсутствия клинических и рентгенологических проявлений COVID-19. Положительный результат ПЦР-исследования в большинстве стационаров является показанием к прекращению химиотерапевтического лечения и соблюдению карантинных мероприятий до получения отрицательного результата ПЦР. Однако в случаях, когда специфическое противоопухолевое лечение не может быть отложено по витальным показаниям, необходимо в первую очередь ориентироваться на «статус» коронавирусной инфекции. У реконвалесцентов COVID-19 в случае

отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких, особенно при наличии защитного титра антител IgG, в условиях отсутствия клинических признаков коронавирусной инфекции (в первую очередь дыхательной недостаточности) химиотерапевтическое лечение может быть продолжено под тщательным клиническим и лабораторно-инструментальным мониторингом.

Заключение

По существующим данным мировой литературы не всегда возможно точно оценить риски проведения

специфической противоопухолевой терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией. Вклад отдельных факторов риска в развитие тяжелых форм COVID-19 остается неопределенным. По результатам наших наблюдений молодой возраст и отсутствие коморбидности не всегда являются единственными факторами благоприятного прогноза. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в целях разработки унифицированных рекомендаций по оценке риска и выбору тактики лечения пациентов с COVID-19 и злокачественными заболеваниями системы крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Na I.K., Buckland M., Agostini C. et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019;102(6):447–56. DOI: 10.1111/ejh.13223.
2. Ye C., Liu J., Song X. et al. A clinician survey for management of the secondary immunodeficiency caused by hematological malignancies in China. *Medicine* 2021;100(3):e23935. DOI: 10.1097/MD.0000000000023935.
3. Garcia-Suárez J., de la Cruz J., Cedillo Á. et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7.
4. Vijenthira A., Gong I.Y., Fox T.A. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020;136(25):2881–92. DOI: 10.1182/blood.2020008824.
5. Cattaneo C., Daffini R., Pagani C. et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer* 2020;126(23):5069–76. DOI: 10.1002/cncr.33160.
6. Fox T.A., Troy-Barnes E., Kirkwood A.A. et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with hematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol* 2020;191(2):194–206. DOI: 10.1111/bjh.17027.
7. Liu H., Yang D., Chen X. et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021;10(3):1043–56. DOI: 10.1002/cam4.3692.
8. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with hematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
9. Острый промиелоцитарный лейкоз. Национальные клинические рекомендации 2020. С. 33–34. [Acute promyelocytic leukemia. National guidelines 2020. Pp. 33–34. (In Russ.)].
10. Grever M., Andritsos L., Banerji V. et al. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. *Leukemia* 2021;35(7):1864–72. DOI: 10.1038/s41375-021-01257-7.

Вклад авторов

Т.С. Чуднова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Барях: разработка концепции статьи, отбор клинических случаев, разработка тактики лечения;
 М.С. Литвиненко: написание текста рукописи, разработка тактики лечения;
 Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Мисюрин, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Ю.Ю. Поляков, К.В. Калужская: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

T.S. Chudnova: article writing, review of publications on the article's topic;
 E.A. Baryakh: concept and design development, selection of clinical cases, development of treatment strategy;
 M.S. Litvinenko: article writing, development of treatment strategy;
 T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E.Yu. Grishina, E.N. Misyurina, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, Yu.Yu. Polyakov, K.V. Kaluzhskaya: development of treatment strategy.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-9328-218X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 18.11.2021. **Принята к публикации:** 17.01.2022.

Article submitted: 18.11.2021. **Accepted for publication:** 17.01.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-121-133



Внутривенная форма позаконазола: ключевые особенности клинической фармакологии и практического применения

А. В. Веселов¹, Н. Н. Клишко²

¹Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Николай Николаевич Клишко n_klimko@mail.ru

Инвазивные грибковые инфекции у различных категорий пациентов остаются актуальной проблемой современной медицины. Проблема осложняется несовершенством методов диагностики, а также небольшим выбором антимикотиков для системного применения. Появление на рынке в 2005 г. позаконазола, системного антимикотика из группы триазолов 2-го поколения с широким спектром активности в виде суспензии для приема внутрь, стало событием в медицинской микологии. Однако особенности фармакокинетики суспензии обусловили определенные сложности при ее применении. На смену суспензии пришла таблетированная форма, в значимой степени лишенная этих недостатков, а далее – раствор для внутривенного введения, который был зарегистрирован в России в конце 2021 г. (позднее, чем во многих других странах мира). Регистрация внутривенной формы препарата с возможностью использования как для ступенчатого подхода, так и у пациентов, у которых нет возможности приема позаконазола внутрь, оказала положительное влияние на решение проблемы выбора антимикотиков для профилактики и терапии инвазивных грибковых инфекций. В настоящей статье мы рассмотрим особенности клинической фармакологии лекарственной формы для внутривенного введения и ее место в профилактике и терапии инвазивных микозов.

Ключевые слова: азолы, антимикотик, инвазивная грибковая инфекция, позаконазол, фармакокинетика

Для цитирования: Веселов А. В., Клишко Н. Н. Внутривенная форма позаконазола: ключевые особенности клинической фармакологии и практического применения. Онкогематология 2022;17(2):121–33. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-121-133.

Intravenous posaconazole: key features of clinical pharmacology and practical applications

A. V. Veselov¹, N. N. Klimko²

¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Nikolai Nikolaevich Klimko n_klimko@mail.ru

Invasive fungal infections in various categories of patients remain one of the most urgent problems of modern medicine. This is complicated by the imperfection of diagnostic methods, as well as a small range of antimycotics for systemic use. The market launch in 2005 of posaconazole, a second-generation systemic antimycotic from the group of triazoles with a wide spectrum of activity in the form of an oral suspension, was an event in medical mycology. However, pharmacokinetic features of suspension have caused certain problems with its use. The suspension was replaced by a tablet form, largely devoid of these shortcomings, and then a solution for intravenous administration, which was registered in Russia at the end of 2021 (significantly later than in other countries of the world). Registration of an intravenous form of the drug with the possibility of using both for a stepdown approach and in patients who, for different reasons, cannot take posaconazole orally, had a positive impact on the problem of choosing antimycotics for the prophylaxis and treatment of invasive fungal infections. In this article, we will consider the features of the clinical pharmacology of the intravenous form and its place in the prophylaxis and treatment of invasive mycoses.

Key words: azoles, antifungal, invasive fungal infection, pharmacokinetics, posaconazole

For citation: Veselov A.V., Klimko N.N. Intravenous posaconazole: key features of clinical pharmacology and practical applications. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):121–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-121-133.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) остаются важной причиной смертности, ежегодно приводят примерно к >1,6 млн смертей во всем мире [1]. Риск ИГИ увеличивается у получающих цитотоксическую химиотерапию больных, при трансплантации органов или гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у пациентов с травмами, ожогами, хирургическими вмешательствами и длительно находящимися в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также при тяжелой форме COVID-19. Другие факторы риска включают диабет, полное парентеральное питание, имплантируемые устройства, недоношенность и пожилой возраст. Профилактика и терапия ИГИ направлены на их предупреждение и снижение чрезвычайно высокой заболеваемости и летальности и являются вмешательствами, имеющими огромное значение для здравоохранения [2, 3].

В настоящее время мы располагаем противогрибковыми препаратами из 5 классов: полиены, азолы, эхинокандины, алиламины и флюоропиримидины [4], первыми из которых еще в 50-х годах прошлого века были получены полиены [5].

Позаконазол – системный триазол, производное итраконазола, реализует свою активность за счет сходного с другими азолами механизма действия [6]. Позаконазол представлен 3 лекарственными формами: суспензией для перорального приема (СПП) (40 мг/мл), таблетированной формой (далее – таблетка) с замедленным высвобождением (100 мг) и раствором для внутривенного (в/в) введения (18 мг/мл). Ключевым показанием для применения позаконазола является профилактика ИГИ:

- у пациентов, получающих химиотерапию в целях индукции ремиссии при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) или миелодиспластическом синдроме (МДС), которая сопровождается длительной нейтропенией и высоким риском развития ИГИ;
- у реципиентов аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), которые получают высокодозную иммуносупрессивную терапию по поводу реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и имеют высокий риск развития ИГИ.

Кроме этого, препарат одобрен для терапии ИГИ, включая аспергиллез, мукормикоз и редкие микозы (фузариоз, хромобластомикоз, мицетома и кокцидиомикоз), при неэффективности или плохой переносимости терапии 1-й линии. СПП также одобрена для терапии орофарингеального кандидоза [7–9].

К настоящему времени опубликовано большое количество обзоров лекарственных форм позаконазола, включая описание структуры, механизма дейст-

вия, спектра активности, лекарственных взаимодействий, показаний к применению и др. Мы не будем подробно останавливаться на указанных характеристиках, а отправляем читателя к ряду работ, в которых содержится данная информация [10–14]. В настоящей статье мы приведем краткую характеристику препарата в целом и принципиальные различия в фармакокинетике в/в и других лекарственных форм позаконазола, а также регистрационные исследования и данные из реальной практики применения раствора для в/в введения.

Основные характеристики позаконазола

Структура, механизм действия и активность *in vitro*

По сравнению с итраконазолом позаконазол имеет фтор вместо хлора в фенильном кольце, фурановое кольцо вместо диоксоланового кольца и гидроксирование боковой цепи триазолона, что приводит к повышению эффективности и расширению спектра активности [11, 15].

Важный компонент клеточной мембраны грибов – эргостерол – синтезируется из ланостерола под действием фермента ланостерол-14 α -деметилазы, зависимо от цитохрома P450 фермента (CYP450) [16]. Позаконазол соединяется с CYP51A, приводя к его выраженному ингибированию. Кроме этого, он имеет длинную боковую цепь, которая стабилизирует эту связь, особенно при наличии мутаций CYP51A. Это предотвращает деметилирование в положениях C-14 и/или C-4 предшественников эргостерола, блокируя его продукцию. В целом в сравнении с другими азолами позаконазол проявляет очень высокое ингибирование ланостерол-14 α -деметилазы [17–19].

Противогрибковая активность позаконазола *in vitro* была исследована в отношении 19 тыс. штаммов 66 родов и 157 видов дрожжеподобных и мицелиальных грибов [20]. Он активен в отношении *Candida* и *Aspergillus* spp., мукормицетов (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *Fusarium* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Fonsecaea pedrosoi*. При этом позаконазол более активен против этих микромицетов, чем флуконазол и вориконазол [20, 21], и ингибирует штаммы, резистентные к флуконазолу, включая *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*, *Candida auris* [22], *Aspergillus* spp. [15] и *Cryptococcus neoformans* [23]. Он более активен или равен по активности с вориконазолом в отношении *Aspergillus* spp., но не в отношении *Fusarium* spp. [24].

Устойчивость к позаконазолу

Устойчивость *Aspergillus fumigatus* к триазолам широко варьирует в разных странах от 0,5 до 5 % штаммов

«дикого» типа и от 4 до 16 % клинических изолятов в зависимости от популяции пациентов [25]. Распространенность резистентности не-*albicans* видов *Candida* к азолам составляет от 9 до 100 %, особенно для *Candida glabrata*, *C. auris* и *C. krusei* [26]. В одном из регистрационных исследований позаконазола при профилактике ИГИ были получены очевидные данные по формированию резистентности к флуконазолу, что вызывает обеспокоенность по поводу потенциальной селекции устойчивых к антимикотикам грибковых патогенов во время профилактики [27]. У дрожжей механизмы резистентности могут быть связаны с активацией транспортеров эффлюкса (CDR1 и CDR2 для *C. albicans*), что приводит к снижению эффективной концентрации препарата или к гиперэкспрессии мишени действия [28]. Изменение мишени действия позаконазола, например мутации в гене *ERG11*, кодирующем ланостерол-14 α -деметилазу [29, 30], снижает сродство мишени действия к азолам в целом, но в меньшей степени для позаконазола [31]. У мицелиальных грибов основным механизмом резистентности являются замены в целевом белке CYP51, что обусловлено широким спектром мутаций в гене *sup51A* [25]. Крупных проспективных многоцентровых эпидемиологических *in vitro* исследований позаконазола в России проведено не было, однако в отдельных работах говорится о высокой его активности как минимум в отношении грибов рода *Candida* [32, 33].

Сравнительная клиническая фармакология

Фармакокинетика и фармакодинамика, а также переносимость указанных лекарственных форм позаконазола имеют различия. В многочисленных исследованиях СПП выявлены проблемы, связанные с фармакокинетикой, ввиду непредсказуемой абсорбции (<50 %) и, как следствие, низких концентраций в плазме, поэтому была разработана таблетка с замедленным высвобождением препарата [34]. Таблетка обеспечивает более высокое системное воздействие за счет достижения достаточных концентраций в плазме по сравнению с СПП, однако эти формы не взаимозаменяемы. Таблетки являются предпочтительной пероральной формой препарата. Следует помнить, что их нельзя делить, измельчать или разжевывать [7]. В исследовании J. Oh и соавт. четко показано различие в достигаемых концентрациях позаконазола при приеме СПП и таблетки и, что очень важно, меньшее число прорывных ИГИ в группе таблетки: СПП 14,8 % против таблетки 4,5 % ($p = 0,005$) [35], что подтверждает взаимосвязь достигаемых показателей системного воздействия и клинической эффективности. У пациентов, получавших таблетку, отмечены значимо более высокие средние концентрации в плазме ($1631 \pm 0,878$ мг/л), чем у больных группы СПП ($0,879 \pm 0,585$ мг/л). В табл. 1 приведены сравнительные показатели фармакокинетики лекарственных форм позаконазола у здоровых добровольцев.

Остановимся подробнее на особенностях фармакокинетики раствора для в/в введения и проведем некоторые сравнения с другими формами на основании, прежде всего, данных 2 ключевых предрегистрационных исследований в/в формы позаконазола [36, 37].

Внутривенное введение позаконазола показало снижение клиренса при повышении разовой дозы с 50 до 200 мг, но который оставался стабильным при дозах 200 и 300 мг [36]. Это может быть связано с насыщением, например, фермента или переносчика, участвующего в элиминации позаконазола, что приводит к более чем пропорциональному дозе увеличению системного воздействия. Клиренс позаконазола, зарегистрированный в популяционном фармакокинетическом анализе с использованием комбинированных данных, полученных как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК, применявших в/в инфузию препарата, примерно соответствует результатам клинического фармакокинетического исследования у здоровых добровольцев (7,8 л/ч против 6,5–6,9 л/ч) [36]. Показатель отношения клиренса к объему распределения для таблетки в 2 раза выше, чем для в/в формы у здоровых добровольцев (15,4 л/ч против 7,6 л/ч), что также коррелирует с объемом распределения, оцениваемым примерно на уровне 50 % от такового таблетированной формы [36].

Площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) позаконазола при в/в введении соответственно в 2 и 7 раз выше по сравнению с таблеткой после приема однократной дозы 300 мг [36]. Системное воздействие позаконазола в равновесном состоянии после приема таблетки или в/в раствора одинаково у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК, но значимо выше показателей системного воздействия, достигаемых при приеме СПП [27, 37–39]. Вариабельность системного воздействия (ПФК или C_{avg} (усредненная концентрация в плазме)) при приеме таблетки или в/в введении у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК меньше – 40 и 35 % соответственно [37, 38]. Показатели кумуляции на основании наибольших значений ПФК после дозирования не различаются между формами (2,4–3,9 для СПП, 2,2–2,5 для таблеток, 2,8–3,6 для в/в раствора) [40–42].

Показатель T_{max} (время достижения C_{max}) в/в дозы достигается примерно на момент прекращения инфузии [37, 38]. Однако усредненный показатель $T_{1/2}$ (период полувыведения) в/в формы у здоровых добровольцев продемонстрировал дозозависимое увеличение при введении однократной дозы от 50 мг (18,7 ч) до 200 мг (23,6 ч), что может быть объяснено сниженным клиренсом. При однократной дозе 250–300 мг значение $T_{1/2}$ позаконазола для в/в формы сходно с таковым для обеих пероральных форм (24,6–28,8 ч) [36].

Пациентам в критическом состоянии с повышенным индексом массы тела могут потребоваться более высокие, чем одобренные, нагрузочные дозы в/в формы позаконазола на основании рекомендуемых

Таблица 1. Зарегистрированные показания, дозы и показатели фармакокинетики различных лекарственных форм позаконазола (здоровые добровольцы) [7, 40, 41, 44]

Table 1. Registered indications, doses and pharmacokinetics of various posaconazole dosage forms (healthy volunteers) [7, 40, 41, 44]

Показатель Parameter	Суспензия для перорального приема Oral suspension	Таблетка с замедленным высвобождением Delayed-release tablet	Раствор для внутривенного введения Solution for intravenous administration
Показания, дозы: Indications, doses: профилактика ИГИ IFI prophylaxis	200 мг 3 раза в сутки вместе с пищей 200 mg 3 times daily with meals	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily
рефрактерная ИГИ/непереносимость терапии 1-й линии refractory IFI/intolerance to 1 st line therapy орофарингеальный кандидоз oropharyngeal candidiasis	200 мг 4 раза в сутки, 400 мг 2 раза в сутки вместе с пищей 200 mg 4 times a day, 400 mg 2 times a day with meals 200 мг нагрузочная доза в 1-й день, далее 100 мг 1 раз в сутки вместе с пищей 200 mg loading dose on day 1, then 100 mg once daily with meals	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily —	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily —
Биодоступность, % Bioavailability, %	8–47	>50	Неприменимо Not applicable
Объем распределения (диапазон), л Distribution volume (range), L	1774	394 (294–583)	261
T_{max}	3 ч 3 h	4–5 ч 4–5 h	90 мин (конец инфузии) 90 min (end of infusion)
Связывание с белками, % Protein binding, %	98	98	98
$T_{1/2}$ (диапазон), ч $T_{1/2}$ (range), h	35 (20–66)	29 (26–31)	27
Выведение Excretion	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %
Время достижения равновесного состояния, дни Time to reach steady state, days	7–10	6	6
Зависимость от приема пищи Dependance to food intake	Увеличение C_{max} (330 %) и ПФК (360 %) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров Increase in C_{max} (330 %) and AUPC (360 %) when taken with a high-fat meal	Увеличение C_{max} (51 %) и ПФК (16 %) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров Increase in C_{max} (51 %) and AUPC (16 %) when taken with a high-fat meal	Неприменимо Not applicable

Примечание. ИГИ – инвазивная грибковая инфекция; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме; $T_{1/2}$ – период полувыведения; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; C_{max} – максимальная концентрация в плазме; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

Note. IFI – invasive fungal infection; T_{max} – time to reach maximum plasma concentration; $T_{1/2}$ – elimination half-life; GIT – gastrointestinal tract; C_{max} – maximum plasma concentration; AUPC – area under the pharmacokinetic curve.

в настоящее время целевых концентраций [43]. Клиренс и объем распределения могут быть более чем в 2 раза выше таковых у здоровых добровольцев (16,8 л/ч против 6,9 л/ч и 529 л против 236 л соответственно) [36]. Это может быть результатом гипоальбуминемии, увеличивающей количество несвязанного позаконазола, который затем распределяется в тканях и далее выводится из организма, однако подобных данных мало для полноценных выводов. ПФК и C_{\max} у этих пациентов сравнимы с таковыми у пациентов с ОМЛ/МДС, но ниже, чем у здоровых добровольцев [36].

Необходимо также остановиться на первом международном открытом исследовании фазы Ib в/в формы позаконазола, которое было проведено у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ/МДС [41]. Целью исследования были оценка безопасности в/в формы, изучение показателей фармакокинетики и эффективности на основании частоты прорывных ИГИ, а также выбор дозы для дальнейшего исследования III фазы. На начальном этапе была проведена оценка безопасности и переносимости однократной дозы 200 мг в/в формы позаконазола ($n = 10$) по сравнению с плацебо ($n = 11$). Далее 21 пациент вошел в контрольную когорту с однократным введением плацебо, 21 пациент получал 200 мг/сут позаконазола в течение 14 дней в когорте с многократным введением доз и 24 пациента получали 300 мг позаконазола в течение 14 дней в когорте с многократным введением. В когортах с многократным введением в 1-й день позаконазол применялся 2 раза в сутки (нагрузочная доза). Пациенты в когорте с однократным введением получали СПП позаконазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 2–7-й дни с оценкой на 14-й день. После оценки безопасности в данной когорте исследование продолжалось в когортах с многократным введением препарата. Предопределенный показатель системного воздействия составил для C_{avg} 500–2500 нг/мл у ≥ 90 % пациентов. Данные целевые значения были достигнуты у 94 % пациентов группы в/в терапии в дозе 200 мг и у 95 % пациентов группы в/в терапии в дозе 300 мг. Усредненный показатель системного воздействия был наиболее высоким в когорте 300 мг (1430 нг/мл). Эта доза использовалась в дальнейшей программе изучения раствора для в/в введения позаконазола [41].

Клинические исследования

Отдельных регистрационных исследований в/в формы позаконазола при профилактике и терапии ИГИ по понятным причинам проведено не было, поэтому одобрение регуляторными органами принималось в том числе на основании данных об эффективности и безопасности при использовании СПП, которые кратко описаны далее.

Профилактика

Позаконазол сравнивался с несколькими противогрибковыми средствами в отношении эффективности

в качестве профилактического средства, и основной конечной точкой было количество доказанных или вероятных ИГИ. Ключевые опорные исследования представлены в табл. 2 и демонстрируют превосходство позаконазола над другими азолами [27, 39]. О.А. Soguely и соавт. в многоцентровом простом слепом исследовании в параллельных группах показали преимущества СПП позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом в качестве профилактического средства у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями и нейтропенией на фоне химиотерапии [39]. В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 600 взрослых онкогематологических пациентов с РТПХ после ТГСК также продемонстрировано превосходство позаконазола в сравнении с флуконазолом в качестве профилактического средства [27]. Следует отметить данные, указывающие на то, что число пациентов, нуждающихся в лечении (NNT) для предотвращения 1 случая ИГИ при применении позаконазола, составило 16, для предотвращения 1 случая инвазивного аспергиллеза (ИА) – 17, для предотвращения смерти от грибковой инфекции – 27 у пациентов с нейтропенией. Соответствующие значения NNT у пациентов с РТПХ составили 27, 21 и 33 [45].

Эти результаты нашли свое отражение в рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2016 г. и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням/Европейской конфедерации по медицинской микологии/Европейского респираторного общества (ESCMID-ECMM-ERS) 2017 г., а также Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ESIL) 2018 г. В этих документах позаконазол имеет наивысший уровень рекомендации в качестве препарата выбора для профилактики ИГИ у гематологических пациентов с тяжелой иммуносупрессией на фоне ОМЛ/МДС или РТПХ после алло-ТГСК [46–48].

Превосходство профилактического применения позаконазола подтверждается 2 метаанализами. Один метаанализ включил 5 рандомизированных контролируемых исследований и показал, что эффективность профилактики СПП позаконазолом превосходила таковую других противогрибковых препаратов [49]. Второй метаанализ включил 69 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих 12 схем, и продемонстрировал, что позаконазол был связан со значимым снижением частоты ИГИ у пациентов с ОМЛ/МДС, что еще раз показывает превосходство позаконазола в профилактике ИГИ в целом и ИА в частности [50]. Было отмечено, что частота отмены терапии была ниже у пациентов с ОМЛ/МДС, чем у пациентов после ТГСК, возможно, из-за худшей переносимости у пациентов после трансплантации.

Данных из реальной практики, которые бы подтвердили эффективность применения в/в формы позаконазола, пока не так много. Однако результаты

Таблица 2. Регистрационные клинические исследования позаконазола в форме суспензии для перорального приема при профилактике ИГИ у пациентов группы высокого риска

Table 2. Registration clinical studies of posaconazole oral suspension for the IFI prophylaxis in high-risk patients

Автор, год Author, year	Исследуемая популяция Study population	Основная конечная точка Primary endpoint	Терапия Therapy	Эффективность (частота ИГИ), % Efficiency (IFI frequency), %	Нежелательные явления, % Adverse events, %
А.А. Уллманн и соавт., 2007 [27] A.J. Ullmann et al., 2007 [27]	600 пациентов после ТГСК с РТПХ 600 post-HSCT patients with GVHD	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ Frequency of probable or confirmed IFI	Позаконазол 200 мг 3 раза в сутки + плацебо капсулы ИЛИ Флуконазол 400 мг 1 раз в сутки + плацебо суспензии Posaconazole 200 mg three times a day + placebo capsules OR Fluconazole 400 mg once daily + placebo suspension	Позаконазол: 5,3 Флуконазол: 9 Posaconazole: 5.3 Fluconazole: 9	Позаконазол: 36 Флуконазол: 38 Posaconazole: 36 Fluconazole: 38
О.А. Корнели и соавт., 2007 [39] O.A. Cornely et al., 2007 [39]	602 пациента, получающих химиотерапию в связи с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом 602 patients receiving chemotherapy for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ Frequency of probable or confirmed IFI	Позаконазол 200 мг 3 раза в сутки ИЛИ Флуконазол 400 мг 1 раз в сутки/итраконазол 200 мг 3 раза в сутки Posaconazole 200 mg three times a day OR Fluconazole 400 mg once daily/itraconazole 200 mg 3 times a day	Позаконазол: 2 Флуконазол/итраконазол: 8 Posaconazole: 2 Fluconazole/itraconazole: 8	Позаконазол: 52 Флуконазол/итраконазол: 59 Posaconazole: 52 Fluconazole/itraconazole: 59

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИГИ – инвазивная грибковая инфекция; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

Note. Here and in table 3: IFI – invasive fungal infection; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; GVHD – graft-versus-host disease.

по меньшей мере 2 исследования говорят о высоких концентрациях позаконазола с низкой частотой прорывных ИГИ при использовании в/в раствора [51, 52].

Терапия

В целом позаконазол был более эффективен в терапии ИА по сравнению с внешними контрольными группами (42 % против 22 %) [53]. Результаты исследований показали эффективность терапии в 50–58 % случаев при рефрактерных ИГИ [51] и в >70 % случаев при фебрильной нейтропении [54, 55].

А. Jeong и соавт. оценили безопасность, клиническую эффективность в/в формы позаконазола, а также изучили остаточные концентрации позаконазола в плазме у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и/или после ТГСК. В общей сложности было проведено 70 курсов в/в терапии, 61 из которых для профилактики ИГИ с медианой продолжительности 10 дней. Медиана начальной концентрации (C_{\min}) составила 1,16 мг/л (интерквартильный размах 0,69–2,06 мг/л). Не было отмечено случаев прорывных ИГИ или отмены в/в терапии позаконазолом. Среди 9 курсов, которые были назначены в целях терапии ИГИ с медианой продолжительности 19 (7–30) дней, уменьшение симптомов ИГИ наблюдалось в 5 случаях на момент отмены и в 6 случаях на 30-й день после

прекращения терапии позаконазолом. Не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных непосредственно с в/в введением препарата [56].

Важно отметить недавно проведенное многоцентровое (91 центр в 26 странах) проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в котором продемонстрировано, что при лечении ИА позаконазол обладает сравнимой с вориконазолом эффективностью (non-inferior) по показателям общей летальности (31 (19 %) из 163 пациентов группы позаконазола и 32 (19 %) из 171 пациента группы вориконазола) и лучшей переносимостью у пациентов в возрасте старше 13 лет [57]. Результаты этого исследования позволяют рассматривать в/в форму позаконазола как препарат выбора для стартовой терапии ИА.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Несмотря на то что позаконазол применяется уже более 15 лет и результаты исследований показали четкую взаимосвязь между его концентрацией и клинической эффективностью при использовании для профилактики или терапии ИГИ [58], до сих пор ведутся споры о минимальной концентрации препарата, гарантирующей эффективность.

Текущие рекомендации для равновесных концентраций позаконазола (C_{ss} (концентрация в равновесном

состоянии) или C_{avg}) устанавливают целевой уровень ≥ 700 нг/мл для профилактики [48, 59] и 1000 нг/мл для терапии ИГИ [59–61], однако отдельные авторы считают необходимым достижение ≥ 1250 нг/мл для эффективности на уровне примерно 75 % [53, 60]. Т. Willemans и соавт. показали отсутствие дополнительной пользы в плане повышения эффективности при увеличении концентрации позаконазола 4800 нг/мл [62]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что базальная концентрация позаконазола 500 нг/мл может быть достаточной для обеспечения эффективной профилактики и снижения дозозависимой токсичности [63]. Верхний токсический предел концентрации в плазме был установлен на уровне 3750 нг/мл в рамках исследований III фазы [38], однако с практической точки зрения его роль оставляет вопросы из-за отсутствия четкой взаимосвязи частоты нежелательных явлений и концентрации позаконазола в плазме.

В целом рутинный терапевтический лекарственный мониторинг рекомендуется в случае терапии спасения (особенно при выделении умеренно резистентных к позаконазолу патогенов и труднодоступных локализациях инфекции), использования СПП и в определенных клинических обстоятельствах, например при гипоальбуминемии, множественной сопутствующей терапии, желудочно-кишечных симптомах, использовании ингибиторов протонной помпы и других известных факторах риска снижения концентрации позаконазола [64, 65].

Переносимость внутривенной формы

На сегодняшний день не выявлено четкой взаимосвязи между показателями системного воздействия позаконазола и токсичностью [38, 61]. В целом раствор для в/в введения не имеет принципиальных различий по переносимости с пероральными формами препарата. У 447 пациентов с гематологическими заболеваниями, получавших в/в позаконазол, частота связанных с лечением нарушений функции печени составляла ≤ 2 %, что было аналогично показателям для СПП, несмотря на значимо более высокое системное воздействие [37, 38]. В большинстве исследований не было обнаружено корреляции системного воздействия позаконазола с возникновением гепатотоксичности [66–68]. У 343 пациентов с гематологическими заболеваниями, получавших таблетку или в/в форму позаконазола, было показано, что концентрация $>1,83$ мг/л коррелирует с гепатотоксичностью III–IV степеней, но это не было подтверждено при логистическом регрессионном анализе [52].

Нет данных о повышенном риске кардиотоксичности у гематологических пациентов, получающих пероральную или в/в форму позаконазола. Более того, частота возникновения связанного с лечением удлинения интервала QT оказалась несколько ниже для этих 2 новых лекарственных форм (≤ 1 %) [37].

Внутривенное введение позаконазола не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью из-за ожидаемого накопления в почках вспомогательной субстанции – сульфобутилового эфира- β -циклодекстрина. Однако из опыта применения вориконазола, также содержащего сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрина, известно, что польза от эффективной терапии может перевешивать риск, связанный с накоплением сульфобутилового эфира- β -циклодекстрина. В связи с этим следует отдельно оценивать каждую клиническую ситуацию [69, 70].

Лекарственные взаимодействия

В отношении лекарственных взаимодействий авторы рекомендуют читателям ознакомиться с инструкцией по применению препарата. Тем не менее следует напомнить о противопоказанных комбинациях при использовании позаконазола, которые включают алкалоиды спорыньи, субстраты CYP3A4 (терфенадин, атемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, галофантрин), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин, аторвастатин). Подчеркнем, что в/в форма лишена ключевых взаимодействий, которые обуславливали проблемы с фармакокинетикой СПП позаконазола при совместном приеме с препаратами, влияющими на pH в просвете желудка, включая ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов и антациды, а также на моторику желудка (метоклопрамид) [7, 8].

Позиционирование внутривенной формы позаконазола

Создание раствора для в/в введения имело цель быстрого и стабильного обеспечения достаточных концентраций позаконазола в плазме, а также возможности использования у пациентов, неспособных принимать пероральные препараты (интубация, поражение желудочно-кишечного тракта и др.) [7, 71]. Это имеет непосредственное значение в случае как профилактики ИГИ, так и терапии инвазивных микозов. С учетом значения в/в формы позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ/МДС и после алло-ТГСК не менее важной считается терапия инвазивных микозов.

Несмотря на то что, согласно последним рекомендациям, препаратами 1-й линии для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины [72], а для лечения ИА – вориконазол или изавуконазол [47], позаконазол играет важную роль при рефрактерном течении ИГИ. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили позаконазол в качестве препарата 2-й линии для лечения рефрактерного ИА или в случае непереносимости препаратов 1-й линии [53]. Недавно полученные данные *in vitro* позволяют предположить, что новые лекарственные формы позаконазола могут играть определенную роль при лечении инвазивного кандидоза,

вызванного штаммами *C. albicans* «дикого» типа [73] и, что наиболее важно, *C. krusei* [74].

Очень важно, что позаконазол обладает достаточной противогрибковой активностью против возбудителей мукормикоза, подобно амфотерицину В и изавуконазолу [75], что было показано в ряде серий клинических случаев, в которых отмечена эффективность в/в или пероральной форм позаконазола [76, 77]. В/в форма позаконазола рекомендована для лечения мукормикоза при токсичности или неэффективности липидных форм амфотерицина В [75].

Высокие дозы позаконазола были эффективны при лечении азолрезистентного или рефрактерного ИА и мукормикоза с последующим переходом на пероральную терапию при условии строгого мониторинга концентраций и нежелательных явлений [78]. Поскольку позаконазол плохо проникает в спинномозговую жидкость и головной мозг, он может быть не самым подходящим препаратом при подозрении на поражение центральной нервной системы при диссеминированном ИА [79, 80]. Тем не менее есть данные об успешной терапии грибкового поражения центральной нервной системы позаконазолом [81, 82].

Позаконазол активен *in vitro* в отношении *Scedosporium apiospermum* и других *Scedosporium* spp. и рекомендуется в качестве альтернативной терапии [83]. Кроме этого, он показал эффективность на уровне 48 % при терапии фузариоза, в связи с чем получил одобрение на применение в качестве препарата 2-й линии [84, 85]. Отметим, что позаконазол применялся для терапии ИГИ, вызванных *Paecilomyces variotii* [86]. Позаконазол также одобрен для терапии других реже встречающихся ИГИ, включая фузариоз, хромобластомикоз, мицетому и кокцидиоидомикоз, которые не отвечают на терапию амфотерицином В, итраконазолом или флуконазолом соответственно, или в случае плохой их переносимости [8].

Согласно текущим версиям рекомендаций, приведенных в табл. 3, позаконазол имеет наивысший уровень рекомендаций для профилактики ИГИ у пациентов при длительной нейтропении в фазе индукции ремиссии при ОМЛ/МДС, а также у пациентов после алло-ТГСК, в частности при развитии тяжелой РТПХ. В целом необходимо отметить согласованность позиций авторов различных рекомендаций, что указывает на однозначно важную роль позаконазола в профилактике ИГИ у пациентов группы высокого риска в онкогематологии.

Приведем данные нескольких практических рекомендаций по терапии ИГИ (рефрактерное течение), прежде всего ИА и мукормикоза.

В рекомендациях IDSA (2016) по диагностике и лечению аспергиллеза при рефрактерном или прогрессирующем течении в качестве терапии спасения авторы присвоили позаконазолу сильную рекомендацию с умеренным уровнем доказательности данных [46]. Такая же сила рекомендации и уровень доказательно-

сти были присвоены позаконазолу в качестве препарата 3-й линии при хроническом аспергиллезе легких. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе позаконазол позиционируется в качестве альтернативной терапии со слабой силой рекомендации и низким уровнем доказательности данных.

В Европейских (ESCMID-ECMM-ERS) рекомендациях (2017) по диагностике и лечению инфекций, вызванных грибами рода *Aspergillus*, более развернуто представлено место позаконазола при терапии ИА [47]. В частности, в случае природной или вторичной резистентности возбудителя позаконазол получил уровень доказательности ВП при выделении *Aspergillus terreus*, ВП при выделении *Aspergillus niger* complex и СП в случае обнаружения резистентного к вориконазолу штамма (>2 мг/мл) в комбинации с эхинокандином. При рефрактерном процессе позаконазол получил уровень доказательности ВП, при хроническом легочном аспергиллезе с прогрессированием заболевания — ВП. Однако при аспергиллезе внелегочной локализации в качестве терапии 1-й линии позаконазолу был присвоен уровень доказательности ДП в случае поражения центральной нервной системы и СП при локализации процесса в синусах.

В рекомендациях ECIL (2017) по лечению инвазивного кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза у пациентов с лейкозами и ТГСК позаконазолу был присвоен уровень доказательности ВП в качестве препарата для терапии спасения при ИА [88]. При инвазивном мукормикозе для терапии 1-й линии препарат получил уровень доказательности СП, однако при терапии спасения и для поддерживающей терапии ему были присвоены уровни ВП и ВП соответственно.

В Глобальных рекомендациях по диагностике и терапии мукормикоза (2019) в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности ВП для таблетированной или в/в формы и СП для СПП [75]. При терапии спасения авторы рекомендаций однозначно отдают предпочтение в качестве препаратов выбора в/в и таблетированной формам позаконазола (сильная рекомендация), но в отношении СПП указывают на слабую рекомендацию для ее применения в связи с особенностями фармакокинетики этой лекарственной формы.

В рекомендациях по терапии ИГИ у пациентов с онкологическими заболеваниями Рабочей группы по инфекционным заболеваниям (AGIHO) Немецкого общества гематологии и онкологии (DGHO) (2020) при ИА в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности СП в связи со слабой доказательной базой, в то время как в качестве препарата 2-й линии, а также для терапии спасения был выбран уровень доказательности ВП [89]. При мукормикозе в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности ВП, но ему был присвоен высокий уровень доказательности АП при использовании в качестве препарата 2-й линии,

Таблица 3. Позаконазол для профилактики ИГИ у онкогематологических пациентов в текущих версиях практических рекомендаций

Table 3. Posaconazole for the IFI prophylaxis in patients with hematological malignancies in the current versions of the practice guidelines

Рекомендация Recommendation	Уровень рекомендации Recommendation level
Практические рекомендации по диагностике и лечению аспергиллеза: обновление 2016 г. Американского общества инфекционистов [46] Practice Guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America (2016) [46]	
Длительная нейтропения, высокий риск Аллогенная ТГСК + РТПХ Prolonged neutropenia, high risk Allogeneic HSCT + GVHD	Сильная рекомендация/высокий уровень доказательности Strong recommendation/high evidence level
Диагностика и лечение аспергиллеза: резюме руководства ESCMID-ECMM-ERS 2017 г. [47] Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline (2017) [47]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	AI
Аллогенная ТГСК (низкий риск инвазивного аспергиллеза) Allogeneic HSCT (low risk of invasive aspergillosis)	ВII
Аллогенная ТГСК + РТПХ Allogeneic HSCT + GVHD	AI
Европейское руководство по первичной противогрибковой профилактике у взрослых гематологических больных: резюме обновленных рекомендаций Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (2018) [48] European Guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia (2018) [48]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	AI
Аллогенная ТГСК: Allogeneic HSCT:	
до приживления трансплантата before engraftment	ВII
после приживления трансплантата (высокий риск РТПХ) after engraftment (high risk of GVHD)	AI
Клинические рекомендации по онкологии NCCN. Профилактика и лечение инфекций, связанных с раком (2021) [87] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections (2021) [87]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	Категория 1 Category 1
Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	Категория 2В Category 2B
Тяжелая РТПХ Severe GVHD	Категория 1 Category 1

Примечание. ESCMID-ECMM-ERS – Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням/Европейская конфедерация по медицинской микологии/Европейское респираторное общество; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. ESCMID-ECMM-ERS – European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation for Medical Mycology/European Respiratory Society; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

а также для терапии спасения. Следует отметить, что в данном документе позаконазол с уровнем доказательности ВIII был рекомендован для терапии криптококкового менингоэнцефалита, а также с уровнем доказательности ВIII для альтернативной терапии фузариоза. При сседоспориозе, вызванном *Scedosporium apiospermum*, авторы рекомендуют применение вориконазола или позаконазола в комбинации с хирургической санацией (ВIII).

Заключение

Внутривенная лекарственная форма позаконазола – незаменимая опция для профилактики и терапии ИГИ у разных категорий пациентов. Пока она разре-

шена для применения только у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Уверенное достижение высоких и стабильных концентрацией в плазме кардинальным образом отличает в/в форму от СПП и в некоторых ситуациях от таблетки позаконазола. Одним из наиболее ценных применений в/в формы является терапия 1-й линии тяжелых ИГИ, что в настоящее время не входит в число показаний, одобренных официальными регуляторными органами. К ним, прежде всего, относятся тяжелые мицелиальные микозы, вызванные *Aspergillus* spp. и мукормицетами. Нет сомнений, что позаконазол займет место в терапии ИА в качестве препарата 1-й линии по результатам крупного сравнительного исследования с вориконазолом, в котором позаконазол

продемонстрировал сравнимую эффективность при меньшем риске гепатотоксичности и лекарственных взаимодействий [57]. Безусловно, профилактика пока остается приоритетным показанием и в этом случае в/в форма может быть незаменимой у пациентов, которые не могут принимать пероральные формы препарата или у которых есть состояния, ставящие под сомнение возможность достижения адекватных концентраций при приеме *per os*. Именно обеспечение бо-

лее стабильных концентраций в сыворотке и системного воздействия в целом может в большинстве случаев нивелировать необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга, что не всегда доступно в рутинной практике. Все эти факторы в сочетании с хорошим профилем безопасности и низким риском лекарственных взаимодействий могут быть решающими при выборе между существующими триазолами при профилактике и терапии ИГИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bongomin F, Gago S., Oladele R. et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- Chang Y.L., Yu S.J., Heitman J. et al. New facets of antifungal therapy. *Virulence* 2017;8(2):222–36. DOI: 10.1080/21505594.2016.1257457.
- Enoch D.A., Yang H., Aliyu S.H., Micallef C. The Changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol* 2017;1508:17–65. DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1_2.
- Wall G., Lopez-Ribot J.L. Current antimycotics, new prospects, and future approaches to antifungal therapy. *Antibiot (Basel)* 2020;9(8):445. DOI: 10.3390/antibiotics9080445.
- Odds F., Brown D., Gow N. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol* 2003;11(6):272–9. DOI: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3.
- Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole – mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006;49(Suppl 1):2–6. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2006.01295.x.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноксафил®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. [State Register of Medicinal Products. Instructions for the medical use of the drug Noxafil®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.)].
- European Medicines Agency. Noxafil. EPAR. Product information. ANNEX I summary of product characteristics. 2020. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_en.pdf.
- U.S. FDA. Noxafil instruction. 2015. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s11bl.pdf. Accessed 15 January, 2022.
- Keating G.M. Posaconazole. *Drugs* 2005;65(11):1553–67. DOI: 10.2165/00003495-200565110-00007.
- Li Y., Theuretzbacher U., Clancy C.J. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(6):379–96. DOI: 10.2165/11319340-000000000-00000.
- Chen L., Krekels E., Verweij P.E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole. *Drugs* 2020;80(7):671–95. DOI: 10.1007/s40265-020-01306-y.
- Климко Н.Н. Позаконазол – новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов. Вопросы современной педиатрии 2008;7(2):93–100. [Klimko N.N. Posaconazole – new azole broad-spectrum antifungal agent for prevention and treatment of invasive mycoses. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = *Questions of Modern Pediatrics* 2008;7(2):93–100. (In Russ.)].
- Веселов А.В. Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2020;22(2):96–117. [Veselov A.V. The tablet formulation of posaconazole: clinical pharmacology and the use in patients with hematologic malignancies. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2020;22(2):96–117. (In Russ.)] DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.96-117.
- Schiller D.S., Fung H.B. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther* 2007;29(9):1826–86. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.015.
- Noxafil. EPAR-scientific discussion. London (UK): European Medicines Agency 2005. 1–37. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/noxafil-epar-scientific-discussion_en.pdf. Accessed 15 January, 2022.
- Xiao L., Madison V., Chau A.S. et al. Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14 α -sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(2):568–74. DOI: 10.1128/AAC.48.2.568-574.2004.
- Ghannoum M., Rice L. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol* 1999;12(4):501–17. DOI: 10.1128/CMR.12.4.501.
- Whaley S.G., Berkow E.L., Rybak J.M. et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. *Front Microbiol* 2016;7:2173. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02173.
- Sabatelli F., Patel R., Mann P.A. et al. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2009–15. DOI: 10.1128/AAC.00163-06.
- Sun Q.N., Fothergill A.W., McCarthy D.I. et al. *In vitro* activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1581–82. DOI: 10.1128/AAC.46.5.1581-1582.2002.
- Shaukat A., Ansari N.A., Wali W.A. et al. Experience of treating *Candida auris* cases at a general hospital in the state of Qatar. *IDCases* 2021;23:e01007. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e01007.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2163–7. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2163-2167.2005.
- Diekema D.J., Messer S.A., Hollis R.J. et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3623–6. DOI: 10.1128/JCM.41.8.3623-3626.2003.
- Riat A., Plojoux J., Gindro K. et al. Azole resistance of environmental and clinical *Aspergillus fumigatus* isolates from Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4):e02088–17. DOI: 10.1128/AAC.02088-17.
- Perlin D.S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):e383–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.
- Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.

28. Sanglard D. Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens. *Front Med Lausanne* 2016;3:1–10. DOI: 10.3389/fmed.2016.00011.
29. Li X., Brown N., Chau A.S. et al. Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2003;53(1):74–80. DOI: 10.1093/jac/dkh027.
30. Munayyer H.K., Mann P.A., Chau A.S. et al. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14 α -demethylation in yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3690–6. DOI: 10.1128/AAC.48.10.3690-3696.2004.
31. Groll A.H., Walsh T.J. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3(4):467–87. DOI: 10.1586/14787210.3.4.467.
32. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Определение резистентности *Candida* spp. к антифунгальным препаратам системного действия эпсилонметрическим методом (Е-тест) с учетом видо-специфических особенностей кандид. Журнал инфектологии 2015;7(3):91–102. [Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Determination of resistance *Candida* spp. to antifungal agents with systemic action epsilometric method (E-test) with the species-specific characteristics of *Candida*. *Zhurnal infektologii* = *Journal Infectology* 2015;7(3):91–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2015-7-3-91-102.
33. Klyasova G., Malchikova A., Maschan M. et al. *In vitro* activity of echinocandins and azoles against *Candida* spp. isolated from hematological and non-hematological patients in 11 centers of Russia. Proceedings of the 8th Trends in Medical Mycology, Belgrade, Serbia, October 6–9, 2017. *Mycoses* 2017;60(Suppl. 2):65.
34. Guarascio A.J., Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy* 2015;35(2):208–9. DOI: 10.1002/phar.1533.
35. Oh J., Kang C.I., Kim S.H. et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with haematologic malignancy: Therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level. *Mycoses* 2020; 63(1):89–94. DOI: 10.1111/myc.13020.
36. Kersemaekers W.M., van Iersel T., Nassander U. et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole intravenous solution administered peripherally to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(2):1246–51. DOI: 10.1128/aac.04223-14.
37. Cornely O.A., Robertson M.N., Haider S. et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(12):3406–13. DOI: 10.1093/jac/dkx263.
38. Cornely O.A., Duarte R.F., Haider S. et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(3):718–26. DOI: 10.1093/jac/dkv380.
39. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0610.
40. Duarte R., Lopez-Jimenez J., Cornely O. et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5758–65. DOI: 10.1128/AAC.03050-14.
41. Maertens J., Cornely O., Ullmann A. et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(7):3610–7. DOI: 10.1128/AAC.02686-13.
42. Gubbins P.O., Krishna G., Sansone-Parsons A. et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):1993–9. DOI: 10.1128/aac.00157-06.
43. Sime F.B., Byrne C.J., Parker S. et al. Population pharmacokinetics of total and unbound concentrations of intravenous posaconazole in adult critically ill patients. *Crit Care* 2019;23(1):205. DOI: 10.1186/s13054-019-2483-9.
44. Ullmann A., Cornely O., Burchardt A. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):658–66. DOI: 10.1128/AAC.50.2.658-666.2006.
45. Cornely O.A., Ullmann A.J. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1626–7. DOI: 10.1086/587177.
46. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):433–42. DOI: 10.1093/cid/ciw444.
47. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
48. Maertens J.A., Armenia C., Brüggemann R.J. et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(12):3221–30. DOI: 10.1093/jac/dky286.
49. Wong T.Y., Loo Y.S., Veetil S.K. et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):14575. DOI: 10.1038/s41598-020-71571-0.
50. Wang J., Zhou M., Xu J.Y. et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020;3(10):e2017652. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17652.
51. Heimann S.M., Penack O., Heinz W.J. et al. Intravenous and tablet formulation of posaconazole in antifungal therapy and prophylaxis: a retrospective, non-interventional, multicenter analysis of hematological patients treated in tertiary-care hospitals. *Int J Infect Dis* 2019;83:130–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.04.006.
52. Tverdek F.P., Heo S.T., Aitken S.L. et al. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(8):e00188–17. DOI: 10.1128/AAC.00188-17.
53. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2–12. DOI: 10.1086/508774.
54. Zhang S., He Y., Jiang E. et al. Efficacy and safety of posaconazole in hematopoietic stem cell transplantation patients with invasive fungal disease. *Future Microbiol* 2017;12(15):1371–9. DOI: 10.2217/fmb-2017-0131.
55. Zhang S., Zhang P., Wang Z. et al. Posaconazole oral suspension as salvage therapy for invasive fungal disease in patients with hematological diseases. *Future Microbiol* 2019;14(6):477–88. DOI: 10.2217/fmb-2018-0344.
56. Jeong J., Haywood P., Shanmuganathan N. et al. Safety, clinical effectiveness and trough plasma concentrations of intravenous posaconazole in patients with haematological malignancies and/or undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: off-trial experience. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3540–7. DOI: 10.1093/jac/dkw322.
57. Maertens J.A., Rahav G., Lee D.G. et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*

- 2021;397(10273):499–509.
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
58. Van Der Elst K.C.M., Brouwers C.H.S., Van Der Heuvel E.R. et al. Subtherapeutic posaconazole exposure and treatment outcome in patients with invasive fungal disease. *Ther Drug Monit* 2015;37(6):766–71.
DOI: 10.1097/FTD.000000000000235.
 59. Ashbee H.R., Barnes R.A., Johnson E.M. et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1162–76. DOI: 10.1093/jac/dkt508.
 60. Dolton M.J., Ray J.E., Marriott D. et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):2806–13.
DOI: 10.1128/AAC.05900-11.
 61. Jang S.H., Colangelo P.M., Gobburu J.V.S. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(1):115–9.
DOI: 10.1038/clpt.2010.64.
 62. Willeman T., Tonini J., Garnaud C. et al. Refining the therapeutic range of posaconazole and isavuconazole for efficient therapeutic drug monitoring using a bioassay approach. *Fundam Clin Pharmacol* 2020;34(2):279–87.
DOI: 10.1111/fcp.12507.
 63. Chen L., Wang Y., Zhang T. et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):155.
DOI: 10.1186/s12879-018-3055-3.
 64. Dekkers B.G.J., Bakker M., van der Elst K.C.M. et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update. *Curr Fungal Infect Rep* 2016;10(2):51–61.
DOI: 10.1007/s12281-016-0255-4.
 65. Elkayal O., Spriet I., Uytendroek A. et al. A population pharmacokinetic modeling and simulation study of posaconazole oral suspension in immunocompromised pediatric patients: a short communication. *Ther Drug Monit* 2021;43(4):512–8.
DOI: 10.1097/FTD.0000000000000877.
 66. Pettit N.N., Miceli M.H., Rivera C.G. et al. Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2355–8.
DOI: 10.1093/jac/dkx122.
 67. Nickless J.R., Bridger K.E., Vora S.B., Brothers A.W. Evaluation of intravenous posaconazole dosing and pharmacokinetic target attainment in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(4):365–7. DOI: 10.1093/jpids/piy094.
 68. DiPippo A.J., Rausch C.R., Kontoyianis D.P. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses* 2019;62(1):81–6.
DOI: 10.1111/myc.12851.
 69. Kim S.H., Kwon J.C., Park C. et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether β -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses* 2016;59(10):644–51. DOI: 10.1111/myc.12517.
 70. Kiser T.H., Fish D.N., Aquilante C.L. et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015;19(1):32.
DOI: 10.1186/s13054-015-0753-8.
 71. McKeage K. Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections. *Drugs* 2015;75(4):397–406.
DOI: 10.1007/s40265-015-0348-3.
 72. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50.
DOI: 10.1093/cid/civ933.
 73. Beredaki M.I., Arendrup M.C., Andes D. et al. The role of new posaconazole formulations in the treatment of *Candida albicans* infections: data from an *in vitro* pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agent Chemother* 2021;65(4):e01292–20.
DOI: 10.1128/AAC.01292-20.
 74. Beredaki M.I., Arendrup M.C., Mouton J.W., Meletiadis J. *In-vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model data suggest a potential role of new formulations of posaconazole against *Candida krusei* but not *Candida glabrata* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57(3):106291.
DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106291.
 75. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arendz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):E405–21.
DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 76. Vehreschild J.J., Birtel A., Vehreschild M.J. et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 2013;39(3):310–44.
DOI: 10.3109/1040841X.2012.711741.
 77. Groll A.H., Schrey D. The current role of posaconazole in managing zygomycosis. *Curr Fungal Infect Rep* 2011;5(1):29–33.
DOI: 10.1007/s12281-010-0042-6.
 78. Schauwvlieghe A., Buil J.B., Verweij P.E. et al. High-dose posaconazole for azole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections. *Mycoses* 2020;63(2):122–30.
DOI: 10.1111/myc.13028.
 79. Nett J.E., Andes D.R. Antifungal agents. *Infect Clin North Am* 2016;30(1):51–83.
DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
 80. Reinwald M., Uharek L., Lampe D. et al. Limited penetration of posaconazole into cerebrospinal fluid in an allogeneic stem cell recipient with invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transpl* 2009;44(4):269–70.
DOI: 10.1038/bmt.2009.17.
 81. Ashley E.D. Antifungal drugs: special problems treating central nervous system infections. *J Fungi (Basel)* 2019;5(4):97.
DOI: 10.3390/jof5040097.
 82. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J.R. et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(4):745–55.
DOI: 10.1093/jac/dki288.
 83. Clark N.M., Grim S.A., Lynch J.P. Posaconazole: use in the prophylaxis and treatment of fungal infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(5):767–85.
DOI: 10.1055/s-0035-1562902.
 84. Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R. et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1398–403. DOI: 10.1086/503425.
 85. Herbrecht R., Kessler R., Kravanja C., et al. Successful treatment of *Fusarium proliferatum* pneumonia with posaconazole in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transpl* 2004;23(12):1451–4.
DOI: 10.1016/j.healun.2003.09.033.
 86. Sprute R., Salmanton-García J., Sal E. et al. Characterization and outcome of invasive infections due to *Paecilomyces variotii*: analysis of patients from the FungiScope® registry and literature reports. *J Antimicrob Chemother* 2020;76(3):765–74. DOI: 10.1093/jac/dkaa481.
 87. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2021. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed January 14, 2021.
 88. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
 89. Ruhnke M., Cornely O., Schmidt-Hieber M. et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-revised 2019 recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses* 2020;63(7):653–82.
DOI: 10.1111/myc.13082.

Вклад авторов

А.В. Веселов, Н.Н. Клишко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.V. Veselov, N.N. Klimko: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Веселов / A.V. Veselov: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1566>

Н.Н. Клишко / N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Конфликт интересов. Данная статья подготовлена при научной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании ООО «МСД Фармасьютикалс».

Conflict of interest. This article was prepared with MSD Pharmaceuticals scientific support. The article expresses the position of the author, which may differ from MSD Pharmaceuticals position.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140



Проблемы прогнозирования риска тромбозэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, Е.С. Фокина, Н.А. Зорина, К.А. Воробьев

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72

Контакты: Сергей Викторович Игнатьев feb74@yandex.ru

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными лимфомами, которые относятся к числу онкологических заболеваний с высоким риском венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО). Развитие ВТЭО приводит к вынужденным перерывам программной терапии, росту летальности и значительному увеличению расходов на лечение. Применение антикоагулянтов является эффективным методом профилактики ВТЭО. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме, вопросы стратификации риска ВТЭО и установления показаний к антикоагулянтной терапии при лимфомах до конца не решены. В статье представлены обзор литературы и собственные клинические наблюдения, касающиеся оценки риска ВТЭО и их реализации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Показано, что существующие системы оценки (шкалы) риска ВТЭО у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями далеки от совершенства и зачастую не совпадают с клиническими проявлениями. Поиск дополнительных критериев, характеризующих состояние системы гемостаза, может повысить прогностическую ценность этих шкал, оптимизировать профилактическую антикоагулянтную терапию и привести к снижению частоты развития ВТЭО у этой категории пациентов.

Ключевые слова: лимфопролиферативное заболевание, оценка риска тромбозэмболических осложнений, гиперкоагуляция

Для цитирования: Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Фокина Е.С. и др. Проблемы прогнозирования риска тромбозэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2022;17(2):134–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140.

Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases

S. V. Ignatiev, A. V. Lyanguzov, E. S. Fokina, N. A. Zorina, K. A. Vorobiev

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia

Contacts: Sergey Viktorovich Ignatiev feb74@yandex.ru

The incidence of malignant lymphomas has been increasing in recent years worldwide. These diseases are often accompanied by venous thromboembolic complications (VTEC). The development of VTEC leads to interrupting of therapy, increasing mortality and significant rising of treatment costs. Anticoagulants are effective in VTEC prophylaxis. Prescribing of anticoagulant therapy is based on VTEC different risk scales, which are far from perfect. The search of additional features for hemostasis assessment can increase the prognostic value of these scales. The optimization of VTEC risk scales can improve efficacy of anticoagulant therapy and decrease an incidence of thrombotic events in patient with malignant lymphomas. The article presents a literature review and own clinical observations regarding the VTEC risk assessment in patients with lymphoproliferative diseases.

Key words: lymphoproliferative disease, thrombotic risk assessment, hypercoagulation

For citation: Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Fokina E.S. et al. Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):134–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140.

Введение

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными лимфомами во всем мире, наиболее характерный для экономически развитых стран [1]. Несмотря на разнообразие нозологических форм, все лимфомы относятся к числу онкологических заболеваний с высоким риском венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) [2]. Агрессивное течение лимфомы, III и IV стадии заболевания, поражение центральной нервной системы [3, 4], цитостатическая терапия, наличие В-симптомов, индекс массы тела, превышающий 30, являются факторами, наиболее часто предрасполагающими к развитию ВТЭО у этой группы пациентов [5]. Отмечено увеличение риска развития ВТЭО после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая все чаще применяется при рецидивирующем или рефрактерном течении лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Это может быть связано с повреждениями эндотелия и развитием реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллогенной ТГСК [6, 7]. Неуклонный рост частоты развития ВТЭО среди госпитализированных пациентов с онкологическими заболеваниями ведет к вынужденным перерывам программного лечения, росту летальности и значительному увеличению расходов на лечение [8, 9].

Эффективным методом предотвращения ВТЭО у пациентов с неопластическими процессами является профилактическое назначение антикоагулянтной терапии, что связано со значительным риском развития тяжелых кровотечений [10, 11]. Выделение группы высокого риска ВТЭО с последующим назначением профилактической антикоагулянтной терапии позволяет персонализированно подходить к ведению онкогематологических больных [12].

В онкологии и онкогематологии используются различные системы определения риска ВТЭО [13–15], наиболее распространенная из них – шкала Khorana [2]. Системы оценки риска ВТЭО у пациентов с ЛПЗ включают шкалу оценки ВТЭО у больных множественной миеломой, принимающих талидомид или леналидомид [16], шкалу ThroLy [17]. Несмотря на применение таких систем оценки, данные литературы свидетельствуют о том, что проблема профилактики ВТЭО у пациентов с ЛПЗ не решена.

Новые подходы и дополнительные критерии могут обеспечить более точную стратификацию риска ВТЭО, своевременное назначение профилактической антикоагулянтной терапии и снижение расходов на лечение у этой категории пациентов.

Представляем клинические наблюдения пациентов с ЛПЗ, получавших лечение в гематологической клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России.

Клинический случай 1

Пациентка Б., 69 лет, с диагнозом: анпластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (CD20⁺), стадия IVB, поздний рецидив с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легочной ткани, печени, костного мозга; ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения, II функциональный класс; суправентрикулярная экстрасистолия; хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс.

Факторы риска ВТЭО, учитываемые различными оценочными шкалами, включали ЛПЗ, анемию, экстранодальное поражение (объемное образование корня левого легкого), вовлечение органов средостения, протокол химиотерапии RGD (ритуксимаб, гемцитабин, дексаметазон). Выявлены признаки гиперкоагуляционного состояния – увеличение концентрации D-димера до 1,3 мкг/мл, фибриногена до 4,74 г/л в коагулограмме, а также увеличение стационарной (V_{st}) с 32,1 мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), начальной (V_i) скорости роста сгустка – 64,4 мкм/мин (норма 38–56 мкм/мин), размера сгустка (CS) – 1327 мкм (норма 800–1200 мкм) и его плотности (D) – 33875 усл. ед. (норма 15000–32000 усл. ед.) по данным тромбодинамики.

Несмотря на выявленные факторы риска и признаки гиперкоагуляции, оценка по шкале Khorana соответствовала умеренному риску (2 балла), по шкале Vienna (модель А_u) – умеренному риску (2 балла), профилактика ВТЭО не назначалась. Шкала ThroLy на момент госпитализации в клинической практике не использовалась, проведенная ретроспективно на основании этой шкалы оценка выявила высокий риск ВТЭО (4 балла).

На 6-е сутки цитостатической терапии у пациентки наблюдались отек и увеличение объема левого плеча и предплечья. Тромбоз левой подключичной и внутренней яремной вены слева верифицирован дуплексным ультразвуковым исследованием. Длительное проведение антикоагулянтной терапии и наличие сопутствующей соматической патологии не позволили продолжить терапию спасения.

Клинический случай 2

Пациент П., 24 лет, был госпитализирован для проведения 4-го курса химиотерапии ВЕАСОРР-14 (доксорубин, циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон, винкристин, блеомицин). Диагноз: лимфома Ходжкина, стадия IIIA, вариант нодулярного склероза, с поражением периферических и внутригрудных лимфатических узлов, селезенки.

Установленные факторы риска ВТЭО включали ЛПЗ, вовлечение средостения, химиотерапию (протокол ВЕАСОРР-14) и применение глюкокортикоидов. На гиперкоагуляцию указывали увеличение концентрации D-димера (0,8 мкг/л), гиперфибриногемия (4,49 г/л) и данные тромбодинамики: V_{st} – 34,7 мкм/мин, V_i – 61,2 мкм/мин, CS – 1357 мкм.

Рассчитанный риск ВТЭО составил: по шкале Khorana – умеренный (1 балл), по шкале Vienna – умеренный (1 балл),

по шкале ThroLy – умеренный (3 балла). Антикоагулянтная терапия не назначена. На 7-е сутки курса химиотерапии у пациента развился тромбоз сагиттального, поперечного венозных синусов и кортикальных вен, сопровождавшийся выраженными головными болями, не купированными приемом анальгетиков. Диагноз верифицирован с помощью компьютерной томографии.

Курс химиотерапии был прерван, назначены антикоагулянтные препараты. Пациент переведен в региональный сосудистый центр, где проводилась интенсивная терапия развившегося тромбоза. Программное лечение возобновлено только через 5 мес и потребовало изменения его схемы.

Клинический случай 3

Пациент Ш., 33 лет, с диагнозом: лимфома Ходжкина, стадия IА, вариант нодулярного склероза, с поражением лимфатических узлов шеи и средостения, непрерывно рецидивирующее течение, аутологичная ТГСК от 13.10.2016, рецидив 3; ремиссия 4 после 6 курсов химиотерапии GVD (гемцитабин, винорельбин, доксорубин).

Пациенту проведена аллогенная родственная HLA-идентичная ТГСК, которая на 12-е сутки посттрансплантационного периода осложнилась кожной формой реакции «трансплантат против хозяина».

Выявленные факторы риска ВТЭО включали наличие ЛПЗ. Признаки гиперкоагуляции: гиперфибриногенемия (5,04 г/л) и увеличение концентрации D-димера (1,0 мкг/мл). Оцененный риск ВТЭО составил: по шкале Khorana – умеренный (1 балл), по шкале Vienna – умеренный (1 балл), по шкале ThroLy – умеренный (1 балл). Антикоагулянтная терапия не проводилась.

На 22-е сутки после аллогенной ТГСК развился острый илеофemorальный тромбоз справа, сопровождавшийся отеком и синюшностью кожных покровов правой нижней конечности. Диагноз верифицирован дуплексным ультразвуковым сканированием. Развитие осложнения потребовало госпитализации и длительной антикоагулянтной терапии.

Обсуждение

Известно, что в первый год лечения агрессивных форм ЛПЗ частота ВТЭО достигает 10–15 %, а при вовлечении в опухолевый процесс центральной нервной системы или средостения становится еще выше [8]. Для стратификации риска ВТЭО у онкологических больных в настоящее время используются различные шкалы, которые представлены в таблице.

Результаты исследований последних лет показали, что факторы риска ВТЭО при лимфомах отличаются от таковых у пациентов с солидными опухолями [18–20]. Так, рутинное определение риска по шкале Khorana, рекомендованной к использованию при онкологических заболеваниях, имеет низкую прогностическую ценность у больных лимфомами, так как доля пациентов с ЛПЗ при разработке этой модели

составила только 12,6 % [2]. К недостаткам этой шкалы необходимо отнести исключение из исследования пациентов, получающих цитостатическую и гормональную терапию, с инфекционными осложнениями и реципиентов костного мозга [21]. Применение шкалы Khorana не позволило дифференцировать риск ВТЭО у лиц, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина, получающих химиотерапию в амбулаторных условиях [8]. В исследовании R.M. Santi и соавт. также установлено несоответствие прогноза и реализации ВТЭО при использовании этой шкалы при ЛПЗ с умеренным и высоким рисками развития ВТЭО. Определено, что ВТЭО чаще возникали у пациентов группы среднего риска, чем высокого [22]. Сходные данные получены в многоцентровых открытых рандомизированных исследованиях SAVE-ONCO и FRAGMENTIC, посвященных профилактике тромбозов и выживаемости при солидных опухолях [23, 24]. Таким образом, шкалу Khorana нельзя применять для оценки риска ВТЭО у пациентов с онкогематологической патологией.

В 2016 г. D. Antic и соавт. разработали для больных лимфомами шкалу ThroLy, в которой учитывали наличие таких факторов, как предшествующие тромбозы, острый инфаркт миокарда и инсульт, ограничение двигательной активности (шкала ECOG), ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), экстранодальная локализация опухоли, вовлечение средостения в опухолевый процесс, снижение количества нейтрофилов <1 × 10⁹/л и концентрации гемоглобина <100 г/л. Прогностическая ценность шкалы составила 25 %, чувствительность – 75 %, что значительно превысило показатели шкалы Khorana (7 и 40 % соответственно) [17]. Несмотря на это, шкала ThroLy до настоящего времени не получила широкого распространения и не прошла независимую валидацию [25]. J. Rupa-Matysek и соавт. показали, что оценка риска ВТЭО по этой шкале не является достаточно точной при лимфомах, а вопрос о ее прогностической ценности до настоящего времени остается открытым [26].

Ретроспективное применение шкалы Padua, используемой у пациентов нехирургических стационаров [13], выявило в 2 из представленных клинических случаев высокий риск ВТЭО. Однако валидация этой шкалы при ЛПЗ не проводилась, что может обуславливать гипердиагностику риска ВТЭО (высокий риск устанавливается уже на основании факта проведения химиотерапии в последние 6 мес в сочетании с применением глюкокортикоидов).

Одним из главных недостатков существующих систем оценки риска ВТЭО является то, что в них не учитываются коагуляционные нарушения, а вопрос о необходимости профилактики тромбозов при наличии гиперкоагуляции не регламентируется [27]. Исключение – модификация системы Khorana – шкала Vienna (модель А_у), включающая оценку концентрации D-димеров (≥1,44 мкг/мл) и P-селектина (≥53,1 мг/мл)

Шкалы оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных
Risk assessment scales for venous thromboembolic complications in cancer patients

Фактор риска Risk factor	Khorana	Vienna	Padua	ThroLy
Возраст Age	–	–	+	–
Индекс массы тела (ожирение) Body mass index (obesity)	+	+	+	+
Тромбоэмболические события в анамнезе History of thromboembolic events	–	–	+	+
Сопутствующие заболевания (острая/хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, нефротический синдром и др.) Concomitant diseases (acute/chronic heart and respiratory failure, nephrotic syndrome, etc.)	–	–	+	+
Активность опухолевого процесса Tumor process activity	Неприменимо Not applicable	Неприменимо Not applicable	+	+
Использование определенных химиопрепаратов (леналидомид, талидомид, L-аспарагиназа, дазатиниб, нилотиниб, доксорубин и др.) / глюкокортикоидов Use of certain chemotherapy drugs (lenalidomide, thalidomide, L-asparaginase, dasatinib, nilotinib, doxorubicin, etc.) / glucocorticoids	–/–	–/–	+/+	–
Показатели гемограммы (анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз, нейтропения, эритроцитоз) Peripheral blood parameters (anemia, thrombocytosis, leukocytosis, neutropenia, erythrocytosis)	+	+	–	+
Гиперкоагуляционные нарушения (концентрация D-димера $\geq 1,44$ мкг/мл и P-селектина $\geq 53,1$ мг/мл) Hypercoagulable state (D-dimer concentration more than 1.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and P-selectin more than 53.1 mg/mL)	–	+	–	–
Постельный режим или ограничение двигательной активности более 3 дней Reduced mobility	–	–	+	+
Хирургические вмешательства и/или травмы (≤ 1 мес назад) Recent surgery and/or trauma (≤ 1 month)	–	–	+	–

[28]. Однако значение этих маркеров в прогнозе ВТЭО в последнее время ставится под сомнение. Так, С. Керагон и соавт. доказали возможность развития ВТЭО и при нормальных значениях D-димеров [29]. Е. Рамасциотти и соавт. подтвердили диагностическую роль P-селектина у онкологических больных с ВТЭО [30], а В. Сетиawan и соавт. опровергли его значимость [31].

Отечественный алгоритм профилактики тромботических осложнений при проведении химиотерапии онкогематологических заболеваний заключается в комплексном подходе к оценке риска развития ВТЭО. Данный алгоритм учитывает анамнестические, физикальные и лабораторные данные пациентов, а также результаты инструментальных исследований. Важная роль отводится выявлению признаков тромбофилии и коагулологических нарушений [12]. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества, алгоритм не лишен недостатков. В него не включены такие важные аспекты, как нозологическая принадлежность гемобластозов, возраст, масса тела, двигательная ак-

тивность пациента, наличие центрального венозного катетера и др. Критерии назначения профилактической терапии ВТЭО на основании этого алгоритма до конца не определены.

Клиническая практика показывает, что гиперкоагуляционные изменения у пациентов с ЛПЗ, характерные для тромбофилии, такие как дефицит естественных антикоагулянтов, мутации генов (F2:20210 G>A, F5:1691 G>A) и др., выявляются уже после развития ВТЭО. По данным литературы, не существует единого мнения о необходимости скрининга коагуляционных показателей у этой категории пациентов, а значение того или иного параметра коагуляции для риска развития ВТЭО дискутируется. Исследования коагулограмм у всех пациентов ЛПЗ затратны и экономически необоснованны. Получены данные, свидетельствующие о наличии у пациентов с ЛПЗ гиперкоагуляционных сдвигов при отсутствии отклонений скрининговых показателей коагулограммы [32, 33].

Широкое использование в последние годы интегральных тестов оценки гемостаза, позволяющее проводить

комплексное исследование процессов гемокоагуляции, может быть оправданным и для стратификации риска ВТЭО. По данным Н.П. Сошитовой и соавт., метод пространственной регистрации роста сгустка (тромбодинамика) чувствителен к тромботическим событиям и высокому риску ВТЭО [34]. Этот метод моделирует процессы тромбообразования, происходящие в сосудах, поскольку учитывает не только биохимические реакции, но и процессы диффузии [35]. Его эффективность при оценке протромботического статуса доказана в исследованиях у гематологических и кардиологических пациентов [36].

Другими перспективными направлениями прогнозирования тромботических событий могут служить исследование микровезикуляции [37] с количественной оценкой микровезикул, а также оценка изменений системы фактора Виллебранда и фермента ADAMTS13. J. I. Zwicker показал, что у онкологических пациентов с наличием микровезикул, несущих тканевый фактор, ВТЭО развивались в 7 раз чаще, чем без них. Автор предположил, что их повышенное содержание может быть биомаркером для идентификации пациентов, которым необходима первичная профилактика ВТЭО [38].

Фактор Виллебранда и фермент ADAMTS13, который отвечает за его расщепление, играют ключевую роль в тромбоцитарном и плазменном гемостазе, принимают участие в ангиогенезе и процессах иммунотромбоза [39]. В клинических исследованиях выявлена взаимосвязь между активностью фактора Виллебранда и ВТЭО как у соматических, так и у онкологических пациентов [40]. М. Périn и соавт. установили, что учет патологических сдвигов в системе фактор Виллебранда/ADAMTS-13 значительно увеличивает прогностическую ценность шкалы Khogana при прогнозировании риска ВТЭО [41].

Заключение

Таким образом, существующие системы оценки риска ВТЭО у пациентов с лимфомами, получающими химиотерапию, далеки от совершенства. Включение дополнительных критериев, характеризующих гемостатический потенциал (глобальные тесты гемостаза, микровезикуляцию и др.), может повысить прогностическую ценность шкал, оптимизировать профилактическую антикоагулянтную терапию и привести к снижению частоты развития ВТЭО у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47(2):92–104. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.2.92.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
- Mohren M., Markmann I., Jentsch-Ullrich K. et al. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer* 2005;92(8):1349–51. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602504.
- Borg I.H., Bendtsen M.D., Bøgsted M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57(12):2771–6. DOI: 10.1080/10428194.2016.1185782.
- Sanfilippo K.M., Wang T.F., Gage B.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Thromb Res* 2016;143:86–90. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.008.
- Kekre N., Kim H.T., Ho V.T. et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017;102(7):1185–91. DOI: 10.3324/haematol.2017.164012.7.
- Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *Cancer* 2019;125(24):4498–508. DOI: 10.1002/cncr.32488.
- Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1291. DOI: 10.3390/cancers12051291.
- Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S112–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.028.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108.
- Chen D.Y., Tseng C.N., Hsieh M.J. et al. Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in Asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e2036304. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36304.
- Васильев С.А., Марголин О.В., Моисеева Т.Н. и др. Профилактика тромботических нарушений при проведении химиотерапии. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Ред.: В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1181–1189. [Vasiliev S.A., Margolin O.V., Moiseeva T.N. et al. Prevention of thrombotic disorders during chemotherapy. In book: Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1181–1189. (In Russ.).]
- Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–71. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.
- Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51(2–3):70–8. DOI:10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
- Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23. DOI:10.1038/sj.leu.2405062.
- Antic D., Milic N., Nikolovski S. et al. Development and validation of multivariable predictive model

- for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016; 91(10):1014–9.
DOI: 10.1002/ajh.24466.
18. Lim S.H., Woo S.Y., Kim S. et al. Cross-sectional study of patients with diffuse large B-Cell lymphoma: assessing the effect of host status, tumor burden, and inflammatory activity on venous thromboembolism. *Cancer Res Treat* 2016;48(1):312–21.
DOI: 10.4143/crt.2014.266.
 19. Hohaüs S., Tisi M.C., Bartolomei F. et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J* 2018;8(6):54.
DOI: 10.1038/s41408-018-0096-1.
 20. Borchmann S., Müller H., Hude I. et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol* 2019;30(8):1329–34.
DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
 21. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2018;33:24–32.
DOI: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
 22. Santi R.M., Ceccarelli M., Catania G. et al. PO-03 – Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):S177.
DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30136-0.
 23. George D., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood* 2011;118(21):206.
DOI: 10.1182/blood.V118.21.206.206.
 24. Macbeth F., Noble S., Evans J. et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMENT trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):488–94.
DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0268.
 25. Rupa-Matysek J., Gil L., Kaźmierczak M. et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol* 2017;35(1):5.
DOI: 10.1007/s12032-017-1065-4.
 26. Rupa-Matysek J., Brzeźniakiewicz-Janus K., Gil L. et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* 2018;7(7):2868–75.
DOI: 10.1002/cam4.1540.
 27. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000;6(4):302–12.
DOI: 10.1007/BF03187336.
 28. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82.
DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116.
 29. Kearon C., Spencer F.A., O’Keeffe D. et al. D-dimer optimal duration study investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162(1):27–34.
DOI: 10.7326/M14-1275.
 30. Ramacciotti E., Blackburn S., Hawley A.E. et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(4):425–31.
DOI: 10.1177/1076029611405032.
 31. Setiawan B., Permatadewi C.O., de Samakto B. et al. Von Willebrand factor: antigen and ADAMTS-13 level, but not soluble P-selectin, are risk factors for the first asymptomatic deep vein thrombosis in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb J* 2020;18(1):33.
DOI: 10.1186/s12959-020-00247-6.
 32. Игнатьев С.В., Зотина Е.Н., Фокина Е.С. и др. Прокоагулянтный статус у больных неходжкинскими лимфомами. Тромбоз, гемостаз и реология 2018;3(75):35–40. [Ignatiev S.V., Zotina E.N., Fokina E.S. et al. Procoagulative state in patients with non-Hodgkin’s lymphomas. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2018;3(75):35–40. (In Russ.)].
DOI: 10.25555/THR.2018.3.0849.
 33. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И., Ройтман Е.В. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro*. Тромбоз, гемостаз и реология 2016;4(68):64–71. [Gracheva M.A., Balandina A.N., Ataulakhanov F.I., Roitman E.V. Comparison of responses of integrated and screening tests for hemostasis assessment to various coagulation states in models *in vitro*. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2016;4(68):64–71. (In Russ.)].
 34. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(6):498–507.
DOI: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
 35. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I. et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3418–25.
DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385.
 36. Lipets E., Vlasova O., Urnova E. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9(1):e87692.
 37. Игнатьев С.В., Лянгузов А.В. Функциональная роль микровезикул в норме и при патологии. Клиническая физиология кровообращения 2019;16(4):261–6. [Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V. The functional role of microvesicles in health and disease. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Blood Circulation* 2019;16(4):261–6. (In Russ.)].
DOI: 10.24022/1814-69102019-16-4-261-266.
 38. Zwicker J.I. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S89–91.
DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70022-0.
 39. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатьев С.В. и др. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органных дисфункций. Тромбоз, гемостаз и реология 2021;3:4–11. [Lyanguzov A.V., Sergunina O.Yu., Ignatiev S.V. et al. The role of von Willebrand factor in the development of systemic inflammation, coagulopathy and organ dysfunctions. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2021;3:4–11. (In Russ.)].
DOI: 10.25555/THR.2021.3.0979.
 40. Smith N.L., Rice K.M., Bovill E.G. et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. *Blood* 2011;117(22):6007–11.
DOI: 10.1182/blood-2010-10-315473.
 41. Pépin M., Kleinjan A., Hajage D. et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):306–15.
DOI: 10.1111/jth.13205.

Вклад авторов

С.В. Игнатъев, А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Е.С. Фокина, Н.А. Зорина: курация пациентов, подготовка данных для описания клинических случаев, написание статьи;
К.А. Воробьев: анализ данных литературы, написание статьи.

Authors' contributions

S.V. Ignatiev, A.V. Lyanguzov: review of publications on the article's topic, article writing;
E.S. Fokina, N.A. Zorina: patient curation, provision of clinical cases data, article writing;
K.A. Vorobiev: review of publications on the article's topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Игнатъев / S.V. Ignatiev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>
А.В. Лянгузов / A.V. Lyanguzov: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>
Е.С. Фокина / E.S. Fokina: <https://orcid.org/0000-0002-6801-6418>
Н.А. Зорина / N.A. Zorina: <https://orcid.org/0000-0003-1948-209X>
К.А. Воробьев / K.A. Vorobiev: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150



Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой

С.В. Семочкин^{1,2}, М.В. Соловьев³, Л.П. Менделеева³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы (IMiDs), прежде всего бортезомиб и леналидомид, стали важными компонентами лечения как впервые диагностированной, так и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы, обеспечившими значительный прогресс в терапии этого заболевания. К сожалению, периферическая нейропатия (ПН), представляющая собой дозолимитирующую токсичность бортезомиба, в определенной степени ограничивает его применение. Нейротоксичность снижает качество жизни пациента, часто требует уменьшения дозировок или полной отмены терапии, что оказывает влияние на конечную эффективность лечения. Чрезвычайно важно своевременно выявлять предрасполагающие к развитию ПН сопутствующие состояния, такие как сахарный диабет, дефицит витамина В₁₂ и вирусные инфекции, а также регулярно мониторировать неврологические симптомы с использованием соответствующих оценочных шкал. Обычно бортезомибиндуцированная ПН представляет собой дистальную сенсорную аксонопатию по типу «перчаток и носков», характеризующуюся онемением, чувствами жжения, покалывания и болью. Проявления моторной нейропатии редки. На протяжении лечения части пациентов требуется коррекция дозы бортезомиба. Для купирования неврологической боли чаще всего применяют противосудорожные препараты (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Акцент данного обзора сделан на клинических проявлениях бортезомибиндуцированной ПН, современном понимании патофизиологических механизмов, лежащих в ее основе, а также на клинических и фармакологических принципах профилактики и лечения этого осложнения. В частности, новые ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб и карфилзомиб, не обладают столь выраженной нейротоксичностью, как бортезомиб. Раннее переключение внутри класса ингибиторов протеасомы с бортезомиба на пероральный иксазомиб является важным подходом по предотвращению тяжелой лекарственной ПН. Успешность данного подхода иллюстрируется собственным клиническим наблюдением раннего переключения с индукции на основе бортезомиба на программу IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон).

Ключевые слова: бортезомиб, иксазомиб, периферическая нейропатия, множественная миелома

Для цитирования: Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150.

Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma

S. V. Semochkin^{1,2}, M. V. Solovyev³, L. P. Mendeleeva³

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Proteasome inhibitors and immunomodulators (IMiDs), primarily bortezomib and lenalidomide, are essential components of treatment for both newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma (MM), producing high response

rates and resulting in improved overall survival. However, bortezomib often induces a dose-limiting toxicity in the form of peripheral neuropathy (PN). Neurotoxicity often affects patient's quality of life and requires dose modification or withdrawal of therapy, with a possible effect on the overall response. A prompt recognition of predisposing factors (such as diabetes mellitus, vitamin B₁₂ deficiencies, or viral infections) and appearance of signs and symptoms, through a periodic neurological assessment with appropriate scales, is extremely important. Usually, bortezomib-induced PN is a sensory axonopathy characterized by numbness, tingling, and severe neuropathic pain in stocking and glove distribution while motor neuropathy is less frequently observed. Dose adjustment of bortezomib could be necessary during treatment. Anticonvulsants (pregabalin, gabapentin, carbamazepine, etc.) and tricyclic antidepressants (amitriptyline) are most often used to relieve neurological pain. In this review we focus on the clinical manifestations of bortezomib-induced PN, current understanding of the pathophysiological mechanisms as well as clinical and pharmacological aspects of prevention and management this complication. New proteasome inhibitors such as ixazomib and carfilzomib do not have the neurotoxicity of bortezomib. An early switch within the class of proteasome inhibitors from bortezomib to oral ixazomib appears to be an important approach to prevent severe PN. Our own clinical case of an early switch from bortezomib-based induction to IRd triplet (ixazomib, lenalidomide, dexamethasone) is cited as an illustration of the success of this approach.

Key words: bortezomib, ixazomib, peripheral neuropathy, multiple myeloma

For citation: Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleeva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150.

Введение

Множественная миелома (ММ) — одна из наиболее частых нозологических форм опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей у взрослых, которая до сих пор относится к некурабельной патологии, несмотря на все достижения современной терапии [1]. У большинства пациентов, даже достигших статуса отрицательной минимальной остаточной болезни (МОБ), рано или поздно возникает рецидив и в итоге формируется рефрактерность к лечению. До 2005 г. в России 5-летний рубеж переживали менее 30 % больных ММ [2]. С доступностью бортезомиба и леналидомида выживаемость существенно возросла, а терапевтические достижения стали стремительно расширяться с появлением новых оригинальных классов противомиеломных препаратов. Показатель 5-летней общей выживаемости в нашей стране в период с 2012 по 2016 г. превысил 50 % и стал сопоставим с таковым в том же временном интервале, например, в США [2, 3].

Текущая концепция лечения ММ предполагает применение в различных сочетаниях иммуномодулирующих препаратов (IMiDs), ингибиторов протеасомы, кортикостероидов, алкилирующих агентов и моноклональных антител. В процессе терапии ММ возникает необходимость смены препаратов, чтобы избежать накопления токсичности или преодолеть сформировавшуюся рефрактерность. Ингибиторы протеасомы и IMiDs, прежде всего бортезомиб и леналидомид, являются обязательными компонентами лечения как впервые диагностированной, так рецидивирующей/рефрактерной ММ. Текущие методы терапии, к сожалению, не лишены нежелательных эффектов. Периферическая нейропатия (ПН), связанная с лекарственным повреждением периферических нервов, — относительно частое и серьезное осложнение, возникающее у пациентов с ММ, которое обычно приводит к снижению доз препаратов или вовсе к отмене терапии. Все это

ухудшает конечную эффективность лечения и оказывает значительное влияние на качество жизни. Чаще всего развитие ПН ассоциируется с применением бортезомиба [4, 5].

В данной статье мы обсуждаем клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН, факторы риска ее возникновения, патогенез, доступные методы профилактики и лечения. Обзор иллюстрируется клиническим случаем, демонстрирующим возможность переключения с терапии бортезомибом на ингибитор протеасомы следующего поколения иксазомиб в момент диагностики у пациента признаков бортезомиб-индуцированной ПН.

Причины периферической нейропатии у пациентов с множественной миеломой

Возможные причины ПН у пациентов с парапротеинемическими гемобластомами суммированы в таблице.

В дебюте ММ, еще до начала любой противоопухолевой терапии, ПН, по разным оценкам, имеет место в 7–28 % случаев [6, 7]. Как правило, это симметричная дистальная нейропатия, которая весьма умеренна по своей тяжести. Часто ПН протекает по типу «перчаток и носков». По своему характеру ПН, связанная с ММ, является сенсорной, реже — сенсомоторной, а симптомы включают парестезии, чувство жжения, онемение и слабость. В основе поражения нервов лежит периневральное и/или периваскулярное отложение моноклонального парапротеина, в ряде случаев в комбинации с амилоидом. Корешковый синдром может быть следствием сдавления спинномозговых нервов в корешковой части в результате компрессионных переломов позвонков или роста экстрамедуллярных плазмоцитов. Неврологические симптомы, связанные с секрецией моноклонального парапротеина, могут наблюдаться не только при ММ, но и при первичном

Причины периферической нейропатии у пациентов с парапротеинемическими опухолями

Causes of peripheral neuropathy in patients with plasma cell neoplasms

Ассоциированная с М-протеином Associated with M-protein	Обусловленная опухолью Tumor-related	Связанная с терапией Therapy-related	Сопутствующие заболевания Concomitant diseases
<ul style="list-style-type: none"> • МГНЗ, ТММ • Множественная миелома • AL-амилоидоз • РОЕМС-синдром • Криоглобулинемия • MGUS, SMM • Multiple myeloma • AL-amyloidosis • POEMS syndrome • Cryoglobulinemia 	<p>Компрессия спинного мозга или нервов в результате:</p> <ul style="list-style-type: none"> • роста плазмоцитом • остеолизиса • экстрамедуллярных опухолей <p>Compression of the spinal cord or nerves due to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plasmacytoma growth • osteolysis • extramedullary tumors 	<ul style="list-style-type: none"> • Бортезомиб • Талидомид • Препараты платины • Винкристин • Bortezomib • Thalidomide • Platinum-based drugs • Vincristin 	<ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет • Дефицит витамина В₁₂ • Метаболический синдром • Алкоголизм • Хроническое воспаление • Демиелинизирующие заболевания • Diabetes • Vitamin B₁₂ deficiency • Metabolic syndrome • Alcoholism • Chronic inflammation • Demyelinating disorders

Примечание. МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения; ТММ – тлеющая множественная миелома; РОЕМС – акроним, объединяющий полинейропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную гаммапатию и поражения кожи.

Note. MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM – smoldering multiple myeloma; POEMS – an acronym that combines polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes.

амилоидозе, криоглобулинемии и РОЕМС-синдроме [8]. Болевой синдром при ММ ассоциируется с развитием реактивной тревожности, умеренной депрессии и дезадаптивным отношением к болезни [9].

Моноклональный парапротеин класса IgM может реагировать с молекулой клеточной адгезии – миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG) на мембранах олигодендроцитов и шванновских клеток [10]. Парапротеинемическая демиелинизирующая нейропатия, обусловленная анти-MAG IgM, носит дистальный симметричный и в основном сенсорный характер. Определение анти-MAG-антител требуется для того, чтобы дифференцировать IgM-ассоциированную НП от приобретенных нейропатий другой природы.

Патогенез ПН в случае РОЕМС-синдрома связан с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпиневррии, что, в свою очередь, вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, образование хемоаттрактантов и миграцию нейтрофилов [11]. Разрушение эндотелиального слоя мелкокалиберных сосудов приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин. Повреждение нейронов носит демиелинизирующий характер и проявляется как чувствительными, так и двигательными нарушениями [11, 12].

Помимо ММ у пациента могут быть сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, вирусные инфекции (опоясывающий герпес и др.), хронические воспалительные процессы и самостоятельные неврологические болезни. Для всех этих заболеваний характерно развитие ПН. Около 5–7 % населения России страдают сахарным диабетом, а среди лиц ≥75 лет этот показатель достигает 13–14 % [13]. Не все случаи сахарного диабета своевременно диагностируются и поэтому с данной проблемой можно впервые столк-

нуться в момент назначения пациенту дексаметазона по поводу ММ.

Дефицит витамина В₁₂ имеет место у 20 % больных с впервые диагностированной ММ [14]. Чаще всего дефицит витамина В₁₂ наблюдается у пациентов с сохранной функцией почек и при иммунохимическом варианте ММ с секрецией моноклонального IgA. Ранняя диагностика и своевременная коррекция дефицита витамина В₁₂ могут улучшить переносимость нейротоксичных препаратов, применяемых для лечения ММ.

Бортезомиб-индуцированная периферическая нейропатия

Бортезомиб-индуцированная ПН носит дистальный характер, прогрессируя постепенно в проксимальном направлении [15] (рис. 1).

Динамика бортезомиб-индуцированной ПН опосредована разовой и кумулятивной дозой препарата, а также частотой и способом его введения. Первые проявления ПН возникают на протяжении первых 1–2 циклов лечения бортезомибом, достигая плато к 5 циклам терапии без явного увеличения частоты в последующем. Риск ПН достигает плато при кумулятивных дозах бортезомиба 30–45 мг/м². Клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН носят преимущественно сенсорный характер (боль, парестезии, ощущение жжения и онемение), а моторные нарушения минимальны. Нарушения затрагивают значительно чаще ноги, чем руки [16] (рис. 2).

К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях приводит скорее боль, чем двигательные нарушения. Типичны жалобы на болезненное восприятие холода или тепла, снижение кожной чувствительности по типу «перчаток и носков», нарушения проприоцептивной и тактильной чувствительности. Иногда может наблюдаться угнетение глубоких

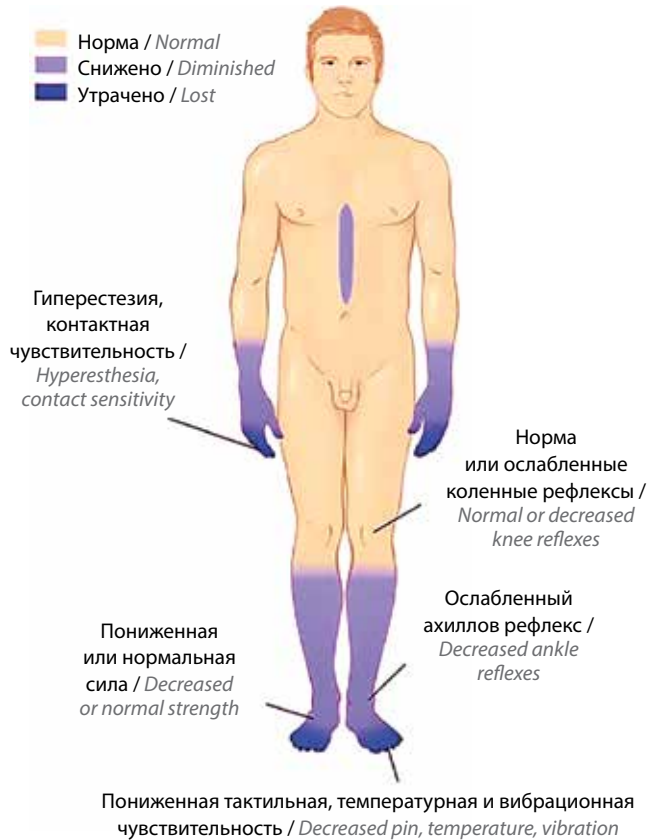


Рис. 1. Клинические особенности бортезомиб-индуцированной нейропатии (воспроизведено из [15] с разрешения авторов)
Fig. 1. Clinical features of bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [15] with permission of the authors)

сухожильных рефлексов. Поражение вегетативной нервной системы проявляется гастроинтестинальными проблемами (запоры, диарея) и ортостатической гипотензией [17, 18].

Механизм возникновения периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба

Патофизиология бортезомиб-индуцированной ПН в большинстве исследований объясняется непосредственно ингибирующим эффектом в отношении протеасомы 26S [19]. Убиквитинзависимая система деградации белков представляет собой важный биологический механизм, обеспечивающий регуляцию обмена белков как в цитоплазме, так и в ядре клетки. Медикаментозное ингибирование протеасомы вызывает накопление и перегрузку белками эндоплазматического ретикула с развитием специфического стресса. Этот феномен в опухолевых плазматических клетках в силу очевидных причин более выражен, чем в других типах клеток. Стресс эндоплазматического ретикула активирует каскад антипролиферативных сигналов, нарушает регуляцию клеточного цикла и запускает апоптоз и последующую гибель клетки [20]. Несмотря на то что нейроны представляют собой покоящиеся клетки, они также страдают от ингибирования протеасом ввиду их высокой метаболической активности. Косвенным подтверждением этой идеи является связь нарушений в работе убиквитинзависимой системы деградации белков с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, синдром Гентингтона, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофической склероз [21]. Схематическое изображение основных механизмов развития бортезомиб-индуцированной ПН представлено на рис. 3.

Непосредственно в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга под воздействием бортезомиба происходит полимеризация тубулина и снижается аксональный транспорт, включая перемещение митохондрий [22]. В аксонах снижается концентрация

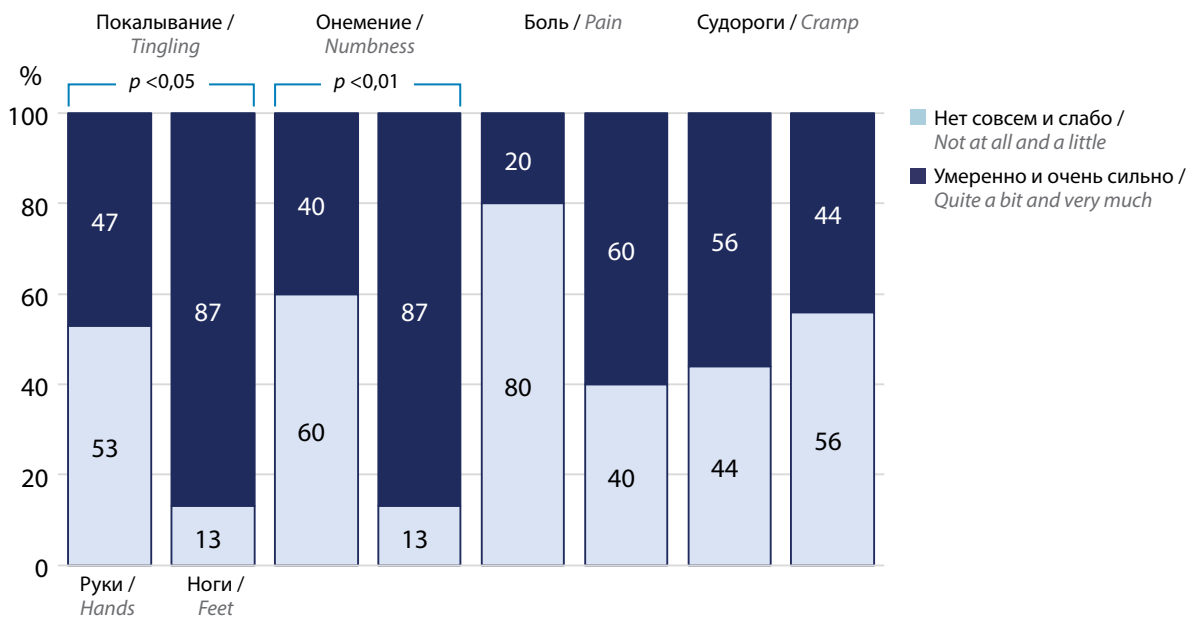


Рис. 2. Основные проявления сенсорной бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии (воспроизведено из [16] с разрешения авторов)
Fig. 2. Main manifestations of sensory bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [16] with permission of the authors)

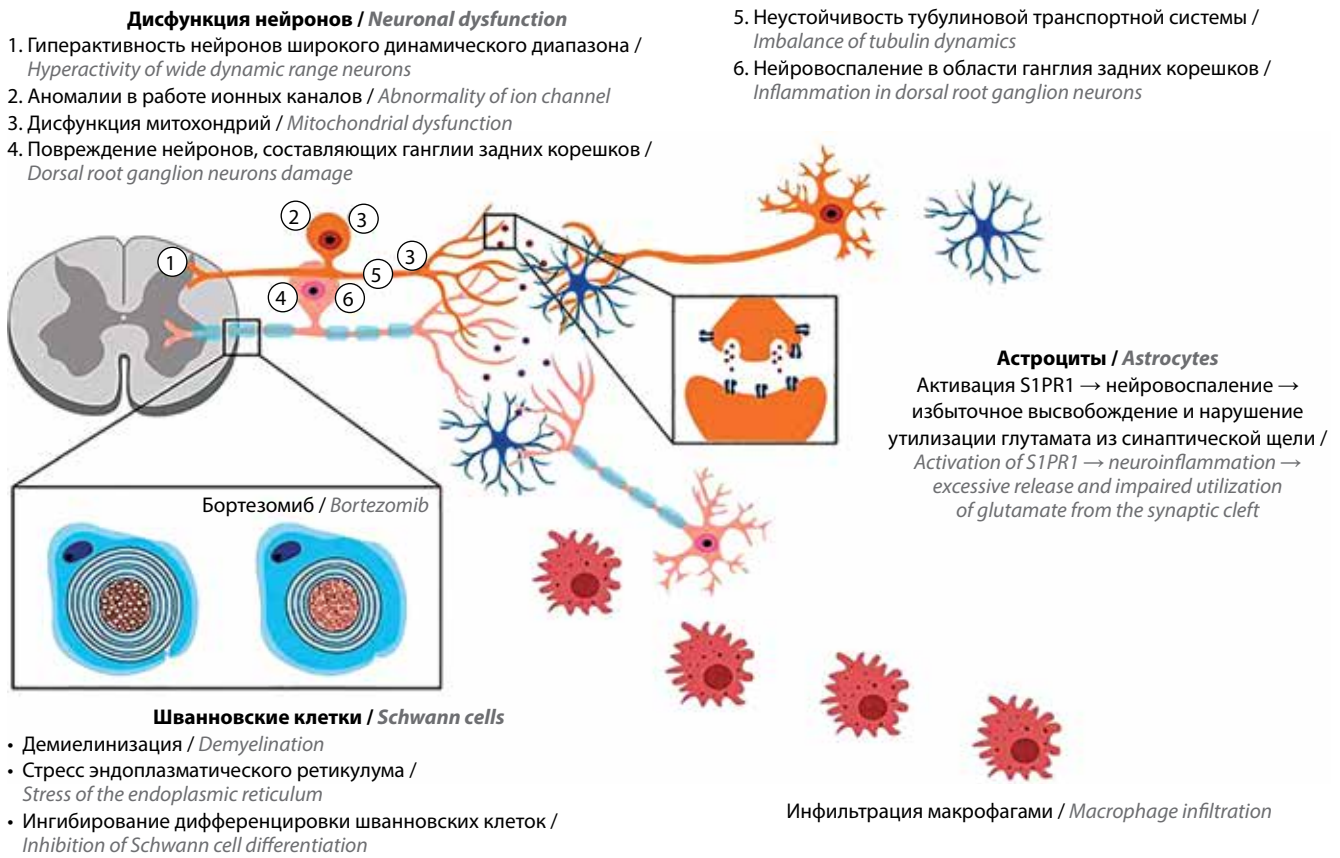


Рис. 3. Схематическое изображение патологических механизмов, лежащих в основе бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии (воспроизведено из [22] с разрешения авторов). S1PR1 – рецептор 1 сфингозин-1-фосфата
Fig. 3. Schematic representation of the potential pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [22] with permission of the authors). S1PR1 – sphingosine-1-phosphate receptor 1

NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотида), что в конечном счете приводит к дегенерации аксонов. В результате нарушения функциональной активности митохондрий повышается продукция реактивных форм кислорода. Избыток реактивных форм кислорода повышает чувствительность капсаициновых рецепторов (TRPA1), что, в свою очередь, приводит к парестезиям. Бортезомиб усиливает программы транскрипции, что вызывает воспалительный процесс и повышенную возбудимость нейронов. В задних рогах спинного мозга бортезомиб нарушает регуляцию метаболизма сфинголипидов, что приводит к активации астроцитов, нейровоспалению и нарушению гомеостаза глутамата. Наиболее пострадавшими клетками при лечении бортезомибом оказываются тела нейронов ганглиев задних корешков и их аксоны. Помимо нейронов, происходит повреждение митохондрий и эндоплазматического ретикулума шванновских и сателлитных клеток.

Частота периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба, по данным проспективных клинических исследований

В одном из первых исследований III фазы АРЕХ бортезомиб был использован у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ в монорежиме. Частота

ПН всех и ≥III степеней тяжести у пациентов, получавших бортезомиб в дозе 1,3 мг/м², составила 37 и 9 % соответственно. В результате нейротоксических эффектов в 12 % случаев пришлось снизить дозу препарата, а в 5 % – полностью отменить. Среди пациентов с ПН ≥II степени клинические симптомы частично или полностью разрешились в 64 % случаев. Для пациентов, которым снизили дозу бортезомиба, медиана времени до разрешения неврологических симптомов составила 110 (4–376) дней против 122 (4–296) дней при отмене препарата [23].

Изменение способа введения бортезомиба с внутривенного на подкожный позволило существенно снизить нейротоксичность без ослабления эффективности лечения. В исследовании III фазы ММУ-3021 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ рандомизировали на 2 группы в зависимости от способа введения бортезомиба. Введение бортезомиба с помощью подкожных инъекций позволило снизить частоту ПН в 1,4 раза (все степени тяжести) и 2,3 раза (III–IV степени тяжести) по сравнению с внутривенным способом [24]. В последующих исследованиях бортезомиб преимущественно назначали подкожно. В частности, в исследовании III фазы ENDEAVOR среди пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, получавших программу Vd (бортезомиб, дексаметазон),

частота ПН составила 26,5 % (все степени тяжести) и 5,3 % (III–IV степени тяжести) (рис. 4) [25].

В исследовании III фазы NOVON-65/GMMG-HD4 у пациентов с впервые диагностированной ММ бортезомиб использовался в индукции перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а затем в качестве последующего поддерживающего лечения. На протяжении индукции ПН всех и III–IV степени тяжести составила 37 и 24 %, во время поддерживающей терапии – 33 и 5 % соответственно. Поддерживающую терапию в результате токсичности пришлось преждевременно завершить у 11 % больных [26]. В исследовании III фазы ALCYONE в контрольной группе пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК, получивших 9 циклов VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), частота ПН составила 34,2 (все степени тяжести) и 4,0 % (III–IV степени тяжести) (см. рис. 4) [27].

Лечение и профилактика периферической нейропатии, индуцированной бортезомибом

В 2020 г. Американским обществом клинических онкологов (ASCO) были опубликованы рекомендации по лечению и профилактике ПН, вызванной химиотерапией [28]. В документе признается, что на сегодняшний день нет какой-либо эффективной профилактики и терапии этого осложнения. На практике в целях уменьшения клинических проявлений нейропатии чаще всего назначают витамины группы В, антиоксиданты, такие как витамин Е, α-липоевая кислота и глутатион. При этом необходимо учитывать, что применение витамина В₆ (пиридоксина) сопряжено с риском усиления нейротоксичности у пациентов с сочетанием миеломной нефропатии и белковым дефицитом. Использование аскорбиновой кислоты уменьшает проявления нейропатии, но параллельно нивелирует противоопухолевый эффект бортезомиба. В целях облегчения неврологической боли чаще всего применяют противосудорожные средства (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и антидепрессанты (амитриптилин) [29]. В качестве наружного средства для уменьшения боли чаще используется комбинация лидокаина и прилокаина, промышленно выпускаемого в виде различных кремов, и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин. Отдельные методы физического воздействия, такие как динамическая электронейростимуляция, также могут быть эффективными для купирования боли [30].

Поскольку симптомы бортезомиб-индуцированной ПН могут достаточно быстро прогрессировать и приобретать необратимый характер, важно регулярно отслеживать неврологические симптомы и принимать соответствующие меры. До начала противомиеломной терапии следует свести к минимуму другие потенциальные факторы риска развития ПН, такие как дефицит витамина В₁₂ или неконтролируемый сахарный

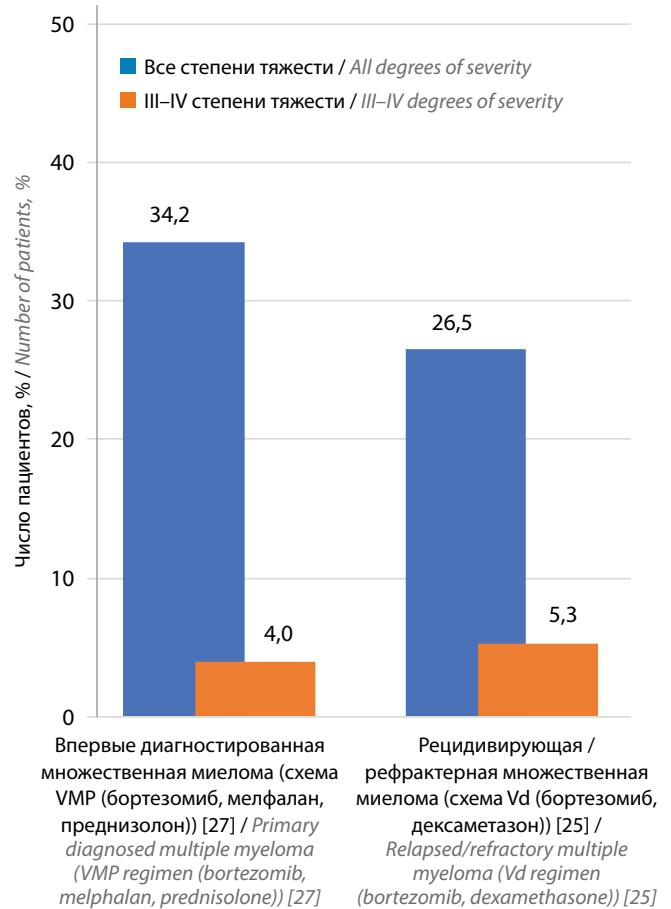


Рис. 4. Частота бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии, по данным актуальных клинических исследований [25, 27]
 Fig. 4. The frequency of bortezomib-induced peripheral neuropathy, according to current clinical studies [25, 27]

диабет. Диагностика бортезомиб-индуцированной ПН, начиная с I степени тяжести с болью, II степени тяжести без боли и нарушения повседневной активности, диктует необходимость снизить дозу бортезомиба с 1,3 до 1,0 мг/м² или перейти на 28-дневные циклы терапии с введением препарата 1 раз в неделю. Переходить на совсем низкие дозы бортезомиба в условиях, когда доступны более современные препараты, в том числе ингибиторы протеасомы следующего поколения, особого смысла нет [20]. В исследовании ENDEAVOR карфилзомиб в комбинации с дексаметазоном (Kd) получили 463 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ММ, среди которых 54 % больных ранее лечились бортезомибом и 31 % имели признаки бортезомиб-индуцированной ПН в пределах I–II степеней тяжести. В результате на фоне терапии карфилзомибом частота ПН всех степеней тяжести не превысила 9 %, включая 1 % случаев ПН III степени тяжести [25]. Пероральный ингибитор протеасомы иксазомиб в исследовании TOURMALINE-MM1 в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) получил 361 пациент с рецидивирующей/рефрактерной ММ, из которых 69 % ранее были пролечены бортезомибом. Частота ПН всех степеней тяжести составила 28 %,

включая 2 % случаев ПН III степени тяжести [31]. Ни одного случая нейротоксичности IV степени тяжести в этих исследованиях не было [25, 31]. Эффективность переключения терапии в рамках данной концепции иллюстрируется представленным ниже клиническим случаем.

Клинический случай

Пациентка, 55 лет, в августе 2020 г. отметила появление новообразования в области реберно-грудинного сочленения. Через месяц присоединились боли в ребрах, позвоночнике и костях таза. Пациентка обратилась к неврологу, проводилась терапия нестероидными анальгетиками и витаминами группы В, однако болевой синдром только нарастал. В ноябре 2020 г. была выполнена биопсия опухоли III ребра слева, верифицировавшая ее плазмноклеточную природу. Пациентка была госпитализирована в НИИЦ гематологии.

При поступлении тяжесть состояния обуславливалась гипервискозным синдромом (дезориентация во времени, месте и хронологии событий), электролитными нарушениями, выраженным оссалгическим синдромом и дыхательной недостаточностью.

Исходно в общем анализе крови анемия (уровень гемоглобина 55 г/л), в биохимическом анализе повышение уровней общего белка до 130 г/л (норма 64–83 г/л) и креатинина до 411 (49–90) мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ снижена до 10 мл/мин/1,73 м². Уровни альбумина сыворотки крови 20 (35–52) г/л, лактатдегидрогеназы 280 (125–220) Ед/л. При иммунохимическом исследовании белков крови и мочи выявлены моноклональная секреция IgGκ 73 г/л, повышение свободных легких цепей κ (2960 мг/л) и экскреция белка Бенс-Джонса κ (ВJκ) с мочой 0,64 г/сут. Содержание β2-микроглобулина в крови повышено до 18,5 мг/л. В миелограмме 58 % плазматических клеток, в трепанобиоптате – массивная меж- и паратрабекулярная

инфильтрация проплазмоцитами и плазматическими клетками. При флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена транслокация t(4;14) в 97 % ядер и амплификация Iq21 в 10 % ядер (одна дополнительная копия).

По данным низкодозовой компьютерной томографии визуализируются множественные фокусы остеодеструкции в костях черепа, верхнего плечевого пояса, позвоночника, таза с формированием внутрикостных плазмцитом в области III ребра слева (67 × 45 × 51 мм), правой подвздошной кости (75 × 30 мм) и правых отделов крестца (42 × 70 мм) (рис. 5, 6).

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки свидетельствовали о развитии плевропневмонии, двустороннего гидроторакса (справа 150 мл жидкости, слева – 1000 мл) с полным ателектазом левого легкого (рис. 7). Клеточный состав плевральной жидкости представлен преимущественно плазматическими клетками (44 %) с aberrантным иммунофенотипом CD138⁺CD38dimCD45⁺CD19⁻CD56⁺CD27⁻CD117⁺CD200⁻. Бактериального роста нет.

Клинический диагноз: ММ, протекающая с секрецией IgGκ, свободных легких цепей κ и экскрецией ВJκ, распространенным остеодеструктивным процессом, костными плазмцитомами III ребра слева, правой подвздошной кости и крестца, специфическим поражением плевры; стадия IIIB по Durie–Salmon, стадия III по ISS (Международной системе стадирования) и R-ISS (пересмотренной ISS), группа высокого цитогенетического риска; анемия; миеломная нейропатия; плевропневмония, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность III степени.

Стартовая терапия, проведенная пациентке, включала 4 курса Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с достижением очень хорошего частичного ответа: резидуальная секреция IgGκ 2,5 г/л (↓97 %), ВJκ – 0 г/сут. Функция почек полностью восстановилась. Следующим этапом с помощью циклофосфамида (4 г/м²)

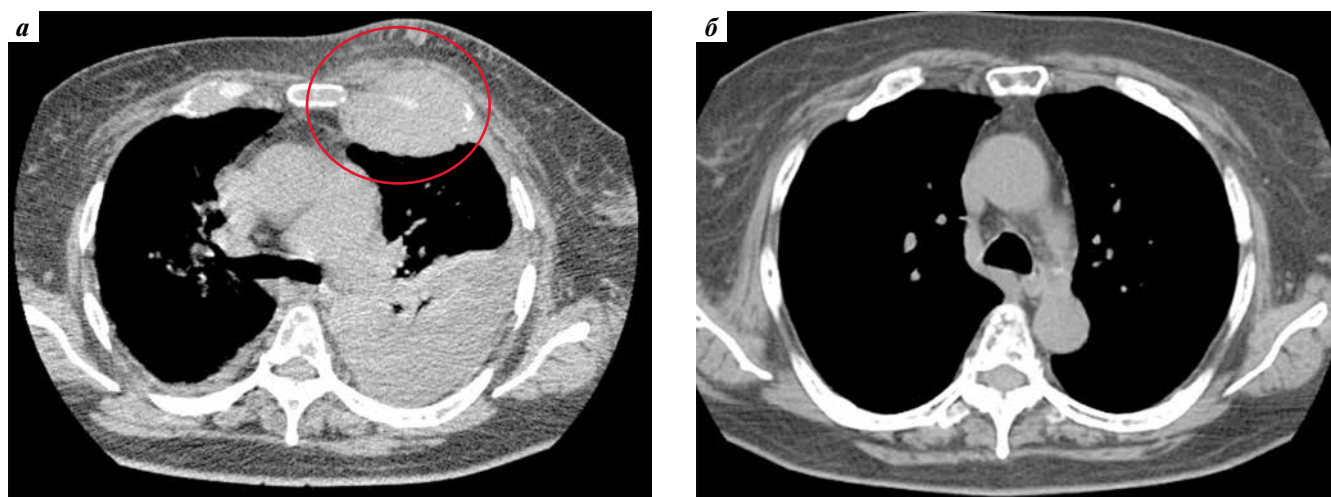


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки в дебюте заболевания (а) и на +100-й день после 2-й аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (б). Овалом указана плазмцитомы III ребра слева размером 67 × 45 × 51 мм

Fig. 5. Chest CT imaging at the time of diagnosis (a) and +100 days after the second autologous hematopoietic stem cell transplantation (b). The oval indicates the plasmacytoma of the left third rib (67 × 45 × 51 mm)



Рис. 6. Трехмерная реконструкция компьютерной томографии костей таза в дебюте заболевания (а) и на +100-й день после 2-й аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (б)

Fig. 6. 3D CT-reconstruction of the pelvic bones at the time of diagnosis (a) and +100 days after the second autologous hematopoietic stem cell transplantation (b)

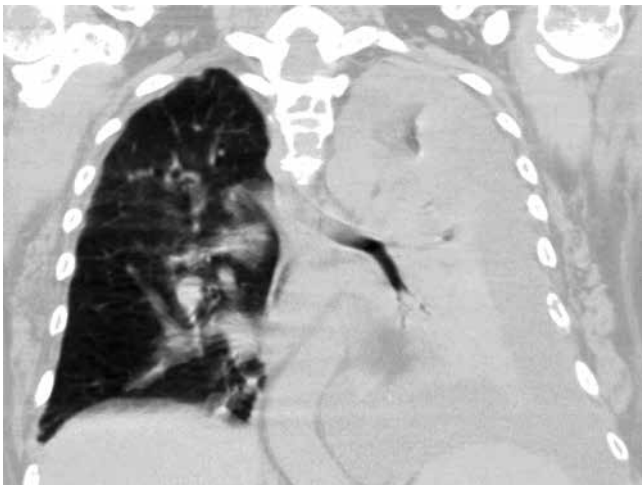


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки в дебюте заболевания: правосторонняя плевроневмония, двусторонний гидроторакс (справа 150 мл, слева 1000 мл), ателектаз левого легкого

Fig. 7. Chest CT imaging at the time of diagnosis: right-sided pleuropneumonia, bilateral hydrothorax (right 150 ml, left 1000 ml), and atelectasis of the left lung

и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг/сут) была выполнена мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток. Заготовлено $13,6 \times 10^6$ /кг CD34-положительных клеток. Лечение осложнилось развитием бортезомибиндуцированной ПН III степени тяжести, по поводу чего пациентка получала комплекс витаминов группы B, прегабалин и α -липоевую кислоту.

Развитие выраженной ПН не позволяло далее использовать бортезомиб. С учетом факторов неблагоприятного прогноза, включая цитогенетические aberrации высокого риска, экстрамедуллярный компонент опухолевого роста (поражение плевры), неполный противоопухолевый ответ на терапию Vcd (очень хороший частичный ответ) и текущие ограничения, связанные с пандемией COVID-19, была осуществлена смена индукционной схе-

мы на триплет IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон). В результате проведения 3 циклов указанной программы достигнут полный ответ. Проявления ПН постепенно купировались. Далее была выполнена тандемная ауто-ТГСК с использованием мелфалана в стандартной дозе 200 мг/м². На 100-й день после 2-й ауто-ТГСК по данным проточной цитофлуориметрии и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, был документирован МОБ-отрицательный строгий полный ответ.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность раннего перехода с инъекционной формы ингибитора протеасомы бортезомиба на пероральный иксазомиб в условиях реальной клинической практики у пациентки с ММ высокого риска и бортезомибиндуцированной ПН. Получен максимально глубокий противоопухолевый ответ и купированы симптомы неврологической токсичности.

Оправданность подобной смены терапии подкрепляется результатами клинических исследований. Эффективность переключения внутри класса ингибиторов протеасомы с парентерального бортезомиба на пероральный иксазомиб была изучена в проспективном исследовании IV фазы US MM-6 [32]. В цитируемой работе участвовали 160 пациентов с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов для ауто-ТГСК. Все пациенты получали 3 цикла бортезомибсодержащей индукции (85 % случаев VRd) в 1 из 22 центров общей практики в США. Условием было достижение как минимум стабилизации, после чего пациенты переводились на терапию IRd, которую проводили вплоть до прогрессии или неприемлемой токсичности. Переключение позволило повысить частоту общего ответа с 62 % после 3 циклов индукции с бортезомибом до 70 % в процессе последующего

проведения IRd, частоту полного ответа с 4 до 26 % соответственно. Частота ПН III степени тяжести не превысила 2 %, что обеспечило хорошее качество жизни пациентов.

Приведенные данные не следует расценивать как рекомендации к постепенному отказу от использования бортезомиба. Эффективность препарата высока,

а применение его экономически выгодно и доступно. Важно отметить, если проявления бортезомиб-индуцированной ПН полностью разрешились и сохранилась чувствительность к препарату, вполне возможно использовать бортезомиб в комбинациях в последующих линиях терапии без риска кумулятивной неврологической токсичности [4, 33].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleeva L.P., Votiakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):6–28. (In Russ.)] DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология* 2017;12(3):50–6. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-201712-3-50-56.
3. Kanas G., Clark O., Keeven K. et al. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020–2025. *National Future Oncol* 2021;17(8):921–30. DOI: 10.2217/fon-2020-0970.
4. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н. и др. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы. *Сибирский научный медицинский журнал* 2013;33(1):76–81. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Nechunaeva I.N. et al. Antitumor activity of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2013;33(1):76–81. (In Russ.)].
5. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология* 2008;52(3):52–62. [Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Stelmashenko L.V. et al. Incidence, characteristics, and treatments of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib (Velcade). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2008;52(3):52–62. (In Russ.)].
6. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9.
7. Ballegaard M., Nelson L.M., Gimsing P. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(1):75–82. DOI: 10.1111/jns.12428.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):673–88. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.024.
9. Зырина Г.В., Слюсарь Т.А. Клинико-психологические особенности болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский алфавит* 2020;(22):26–9. [Zyryina G.V., Slyusar T.A. Clinical-psychological features of pain syndrome in multiple myeloma. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(22):26–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29.
10. Dalakas M.C. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617746640. DOI: 10.1177/1756285617746640.
11. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(7):872–88. DOI: 10.1002/ajh.26240.
12. Пирадов М.А., Супонова Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponova N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;114(4):4–10. (In Russ.)].
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus* 2018;21(3):144–59. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9686.
14. Braschi C., Doucette J., Chariet A. Characteristics of vitamin B₁₂ deficiency in patients with plasma cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(12):e65–9. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.001.
15. Stubblefield M.D., Burstein H.J., Burton A.W. et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(S5):S1–26. DOI: 10.6004/jncn.2009.0078.
16. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B. et al. Prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and its impact on quality of life: a single center cross-sectional study. *Front Pharmacol* 2021;12:637593. DOI: 10.3389/fphar.2021.637593.
17. Степанова Н.В., Мачолайтене Е.Р., Салогуб Г.Н., Мельникова Е.В. Нейротоксичность бортезомиба в лечении множественной миеломы: опыт одного центра и обзор литературы. *Онкогематология* 2009;4(1):21–8. [Stepanova N.V., Machulyaitene E.R., Salogub G.N., Melnikova E.V. Bortezomib neurotoxicity treatment of multiple myeloma: single center experience and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2009;4(1):21–8. (In Russ.)].
18. Яковлев А.А., Яковлева М.В. Клинические особенности периферической нейропатии при парапротеинемических гемобластозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(10):5–8. [Iakovlev A.A., Iakovleva M.V. Clinical features of peripheral neuropathy in paraproteinemic hemoblastosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;114(10):5–8. (In Russ.)].
19. Velasco R., Alberti P., Bruna J. et al. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral

- neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(S2):S52–62. DOI: 10.1111/jns.12338.
20. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. [Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.
 21. Schmidt M.F., Gan Z.Y., Komander D., Dewson G. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ* 2021;28(2):570–90. DOI: 10.1038/s41418-020-00706-7.
 22. Yan W., Wu Z., Zhang Y. et al. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother* 2021;142:112068. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112068.
 23. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009;144(6):895–903. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x.
 24. Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous *versus* intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(12):1925–8. DOI: 10.3324/haematol.2012.067793.
 25. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
 26. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., van der Holt B. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.
 27. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678.
 28. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325–48. DOI: 10.1200/JCO.20.01399.
 29. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):766. DOI: 10.3390/cancers13040766.
 30. Захария О.И., Дробышев В.А., Поспелова Т.И. Применение динамической электростимуляции в коррекции болевого синдрома при лекарственно-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2018;3:4–10. [Zakhariya O.I., Drobyshev V.A., Pospelova T.I. Application of dynamic electrical neurostimulation in the pain management in multiple myeloma patients with drug-induced peripheral neuropathy. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2018;3:4–10. (In Russ.)].
 31. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
 32. Manda S., Yimer H.A., Noga S.J. et al. feasibility of long-term proteasome inhibition in multiple myeloma by in-class transition from bortezomib to ixazomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(11):e910–25. DOI: 10.1016/j.clml.2020.06.024.
 33. Hulin C., de la Rubia J., Dimopoulos M.A. et al. Bortezomib retreatment for relapsed and refractory multiple myeloma in real-world clinical practice. *Health Sci Rep* 2019;2(1):e104. DOI: 10.1002/hsr2.104.

Вклад авторов

С.В. Семочкин, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка описания клинического случая, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

S.V. Semochkin, M.V. Solovyev, L.P. Mendeleeva: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, preparation of a clinical case, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

М.В. Соловьев / M.V. Solovyev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153



Для цитирования: Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагу). Онкогематология 2022;17(2):151–3. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153.

For citation: Experts Council Resolution on topical issues in the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) and thrombopoietin receptor agonist (avatrombopag). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):151–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153.

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагу)

12 ноября 2021 г.

12 ноября 2021 г. состоялся Совет экспертов, на котором были обсуждены современные возможности лечения пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, или первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП), а также данные международных клинических исследований эффективности и безопасности препарата аватромбопага.

В ходе Совета экспертов были актуализированы существующие нерешенные проблемы в лечении пациентов с ИТП и различия в подходах к лечению данной патологии на примере национальных клинических рекомендаций стран Европы и США и России.

Так, во французских клинических рекомендациях агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются во 2-й линии терапии пациентов с ИТП, а спленэктомия проводится не ранее чем через 12 мес от начала проявлений симптомов. В Великобритании и Испании выполнение спленэктомии рекомендуется через 6 мес от начала заболевания, а агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются при наличии противопоказаний к спленэктомии или потере ответа [1–3].

В российских и международных клинических рекомендациях (ICR), рекомендациях Американского общества гематологов (ASH) агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются во 2-й линии терапии. При этом эксперты США рекомендуют раннее назначение данной группы препаратов, что приводит к более быстрому и долгосрочному ответу и улучшает качество жизни пациентов, связанное со здоровьем [4, 5]. В то же время остаются актуальными вопросы безопасности терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и комплаенса пациентов. Так, в клинических исследованиях элтромбопага у части пациентов отмечалось нарушение функции печени [6, 7], а существующие ограничения, связанные с приемом пищи и ее

составом, могут повлиять на комплаенс пациентов и эффективность терапии [8, 9].

У ромиплостима в клинических исследованиях определялось влияние на показатели эритроцитов и лейкоцитов, повышение ретикулина костного мозга [10]. Изменения со стороны костного мозга и тромбоэмболические явления могут возникать при использовании любого агониста тромбопоэтиновых рецепторов [11].

Аватромбопаг – пероральный агонист тромбопоэтиновых рецепторов, предназначенный для терапии взрослых пациентов с хронической ИТП с резистентностью к другим видам лечения. Препарат также показан для терапии тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур [12].

Аватромбопаг связывается с трансмембранным доменом рецептора тромбопоэтина и активирует сигнальные пути, запускающие мегакариоцитопоэз, что ведет к повышению образования тромбоцитов.

Участок связывания этого препарата отличается от такового у эндогенного тромбопоэтина, что не препятствует связыванию эндогенного тромбопоэтина со своим рецептором и предполагает аддитивный эффект. Дозозависимое увеличение количества тромбоцитов относительно исходного уровня было очевидным по сравнению с плацебо в исследовании с многократным

ежедневным применением препарата в клиническом исследовании I фазы [12, 13].

В регистрационных исследованиях аватромбопага были показаны следующие данные об эффективности препарата по сравнению с плацебо [12–15]:

- у 80 % пациентов, получавших аватромбопаг 20 мг перорально 1 раз в сутки, количество тромбоцитов составило $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и их увеличение на $20 \times 10^9/\text{л}$ на 28-й день терапии;
- аватромбопаг превосходил плацебо по медиане совокупного ответа со стороны количества тромбоцитов при отсутствии поддерживающей терапии (12,4 нед против 0 нед; $p < 0,0001$);
- на 8-й день терапии наблюдалась более высокая частота ответа со стороны количества тромбоцитов у пациентов, получавших аватромбопаг, по сравнению с группой плацебо (65,6 % против 0 %; $p < 0,0001$);
- через 8 дней терапии медиана количества тромбоцитов у пациентов, получавших аватромбопаг, была стабильно выше, чем в группе плацебо ($80,5 \times 10^9/\text{л}$ против $8 \times 10^9/\text{л}$);
- общий ответ со стороны количества тромбоцитов сохранялся на протяжении 36 нед терапии.

Важно отметить, что более половины пациентов (57,1 %) в исследовании, длительно принимавших кортикостероиды, смогли снизить дозу или полностью отказаться от них [16].

Ни у одного из участников исследования II и III фаз, получавших аватромбопаг, не наблюдалось клинически значимых случаев гепатотоксичности [14].

В общей сложности у 9 (7 %) из 128 пациентов, получавших аватромбопаг, было зарегистрировано 11 тромбоэмболических событий, при этом у 1 пациента наблюдалось сразу 3 явления. В анамнезе у 8 из 9 пациентов с тромбоэмболическими событиями имелись другие потенциальные предрасполагающие факторы (коронарные и цереброваскулярные заболевания и др.). Не удалось определить каких-либо явных закономерностей возникновения тромбоэмболических событий при лечении аватромбопагом [15].

После коррекции с учетом продолжительности применения профиль безопасности аватромбопага стал идентичен таковому у плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и утомляемость [15].

Концентрация аватромбопага в плазме не зависит от приема пищи, что позволяет принимать препарат в любое время суток и нивелирует риск снижения его концентрации с потерей эффективности терапии [12, 17]. Препарат не взаимодействует с поливалентными катионами (кальцием, магнием, железом, цинком и др.) в пище, минеральных добавках или антацидах, которые могут снизить системную экспозицию и эффективность [16, 18]. На основании данных клинических исследований можно сделать заключение о хорошей переносимости и эффективности аватромбопага при лечении хронической ИТП [14, 15].

В многоцентровом исследовании по переключению пациентов с иммунной тромбоцитопенией с ромиплостима и элтромбопага на аватромбопаг у большинства пациентов (39 из 45) был достигнут полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) на терапию аватромбопагом [19]. Таким образом, появилась возможность улучшения результатов лечения пациентов даже после потери эффективности терапии другими агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.

В результате обсуждения участники Совета экспертов заключили о необходимости:

- включить препарат аватромбопаг в национальные клинические рекомендации после его регистрации и внедрить его в клиническую практику в России;
- опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в журнале «Онкогематология».

Резолюция принята единогласно.

Участники Совета экспертов:

Меликян Анаит Левоновна, д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург)

Волкова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный гематолог Минздрава Нижегородской области (Нижний Новгород)

Данилова Олеся Евгеньевна, к.м.н., заведующая отделением гематологии № 2 клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара)

Зотова Ирина Ивановна, к.м.н., СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» (Санкт-Петербург)

Пустовая Елена Игоревна, к.м.н., отделение стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. French Society for Haematology (2017). Available at: <http://www.esculape.com/ald/ALD2-Purpura-thrombopenique-immunologique.pdf>.
2. Spanish Society for Haematology (2011). Available at: <https://www.sehh.es/en/documents/consensus/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti-documento-de-consenso>.
3. NHS SWL Guidelines (2019). Available at: https://selondonccg.nhs.uk/wp-content/uploads/dlm_uploads/2021/09/Immune-Thrombocytopenia-ITP-adult-Pathway-FINAL-July-2020.pdf.
4. Provan D., Arnold D.M., Busse J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
5. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001380.
6. González-Porras J.R., Godeau B., Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719837906. DOI: 10.1177/2040620719837906.
7. Çekdemir D., Güvenç S., Özdemirkıran F. et al. Multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol* 2019;36(4):230–7. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307.
8. Mingot-Castellano M.E., Caparrós I.S., Fernández F. et al. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29(4):374–80. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000726.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд, ЛСР-010032/09-221121. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (по состоянию на 13.02.2022). [Instructions for medical use of the drug Revolade, ЛСР-010032/09-221121. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed on 13.02.2022). (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Энплейт, ЛП-№(000352)-(РГ-РУ). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (по состоянию на 13.02.2022). [Instructions for medical use of the drug Nplate, ЛП-№(000352)-(РГ-РУ). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed on 13.02.2022). (In Russ.)].
11. Bircocchi S., Podda G.M., Manzoni M. et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* 2021;32(2):216–26. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168.
12. European Medicines Agency. Doptelet (avatrombopag). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>.
13. Kuter D.J., Allen L.F. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase I studies. *Br J Haematol* 2018;183(3):466–78. DOI: 10.1111/bjh.15574.
14. Busse J.B., Kuter D.J., Aledort L.M. et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;123(25):3887–94. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514398.
15. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183(3):479–90. DOI: 10.1111/bjh.15573.
16. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets* 2022;33(2):257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.
17. Cheloff A.Z., Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med* 2019;10:313–21. DOI: 10.2147/JBM.S191790.
18. Nagalla S., Tian W., Vredenburg M., Allen L.F. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: additional analyses from a phase 3 study and its extension. *Blood* 2019;134(Suppl_1):1071. DOI: 10.1182/blood-2019-130963.
19. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Switching from eltrombopag or romiplostim to avatrombopag in immune thrombocytopenia: a multicenter study of U.S. ITP Referral Centers [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(Suppl 2).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.