

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

ONCOHEMATOLOGY

Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластозами

Атипичный гемолитико-уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска

Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов

*Антибиотико-резистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1

2021

Том 16 /
Volume 16

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, клинико-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 .

1
ТОМ 16
'21

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. 2021. Том 16.
№ 1. 1–84.
Сдано в печать 22.03.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи», 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующая 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, старший научный сотрудник отделения 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 (Москва, Россия)

ПОМОШНИК 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)

Семенова Анастасия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения 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 (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 ФГБОУ ВО «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)

БЛАГОДАРСТВЕННОЕ ПИСЬМО



Уважаемая Елена Владимировна!

Коллектив журнала «Онкогематология», члены редколлегии и редсовета журнала выражают Вам глубокую признательность за многолетнюю работу, начиная с 2008 г., в этом авторитетном издании в должности главного редактора.

Благодаря Вам журнал занимает достойное место среди мировых и отечественных научных медицинских изданий. Ваши профессиональная компетентность, требовательность к поступавшим материалам, чутье ученого способствовали публикации наиболее актуальных и интересных статей. Вы привлекали к участию в жизни журнала самых авторитетных и видных ученых и врачей-практиков как авторов и рецензентов.

Вся Ваша трудовая биография – самоотверженная работа во благо науки, медицины, здравоохранения. Начав с рядовой должности участкового педиатра, Вы дошли до звания профессора, доктора медицинских наук, заслуженного врача РФ, главного научного сотрудника отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, стали членом Национального общества детских гематологов и онкологов.

При Вашем активном участии определялись основные направления научной и практической работы Центра, внедрялись в арсенал отечественной медицины современные программы лечения болезней крови у детей. Вы участвовали в реорганизации онкогематологических отделений во многих городах России, в создании центров онкологии и гематологии при поддержке благотворительной организации «КЕР-Германия». Вы один из инициаторов внедрения современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза, впервые в нашей стране освоили и применили методики культивирования лимфоцитов.

С Вашим участием подготовлено и опубликовано более 150 научных статей, в том числе и в зарубежных изданиях, 5 монографий, которые стали справочной настольной литературой специалистов-онкогематологов. Более 10 лет, начиная с 2008 г., Вы возглавляли журнал «Онкогематология».

Большое спасибо Вам за Ваш труд, за вклад в развитие журнала и направления онкогематологии в мировой и отечественной медицине!

Редколлегия и редсовет журнала «Онкогематология»

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

1 Vol. 16
'21

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. Pomilyuko

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. 2021. Volume 16.
No. 1. 1–84. Submitted: 22.03.2021.
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
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 (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 Hematology Research Center, 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, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy 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 (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)

Grivtsova 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)

Dobrovoin 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 Yury 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)

Semyonova Anastasia A., MD, PhD, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy 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 (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 at the 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)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- А. К. Игнатова, И. И. Калинина, Д. А. Венёв, Т. Ю. Салимова, Д. А. Евсеев, М. Н. Садовская, О. В. Горонкова, В. Е. Матвеев, У. Н. Петрова, К. С. Антонова, Д. Д. Байдильдина, М. Э. Дубровная, Т. В. Конюхова, Ю. В. Ольшанская, Д. С. Абрамов, М. А. Масчан, Г. А. Новичкова, А. А. Масчан*
Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом 10
- Ю. А. Кондратьева, Л. П. Менделеева*
Характеристика длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы) 23

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

- А. Ю. Смирнова, Ю. В. Диникина, А. А. Терешина, Е. П. Евсютина, М. Б. Белогурова*
Атипичный гемолитический уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска: описание клинического случая 31

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Н. А. Сусулева, Т. Т. Валиев, Н. С. Мартынова, С. Н. Михайлова*
Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластомами 36

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- М. С. Минаев, Е. А. Перфилова, Д. А. Дьяконов, А. А. Кузьмин, Н. Б. Павлова, Д. М. Коновалов, И. В. Парамонов*
Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов 47

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- А. В. Фёдорова, Г. А. Клясова, И. Н. Фролова, С. А. Хрульнова, А. В. Ветохина, Т. С. Капорская, И. В. Молчанова, Российская группа исследователей по изучению инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови*
Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования 54
- А. В. Снеговой, В. Б. Ларионова, И. Б. Кононенко*
Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе 64
- В. В. Дмитриев, Н. В. Липай, Н. В. Мигаль, И. В. Бегун, Е. В. Дмитриев*
Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями 73

НЕКРОЛОГ

- Памяти Лидии Алексеевны Махоновой** 83
- Памяти Светланы Александровны Маяковой** 84

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSES

- A.K. Ignatova, I.I. Kalinina, D.A. Venev, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, V.E. Matveev, U.N. Petrova, K.S. Antonova, D.D. Baydildina, M.E. Dubrovnaya, T.V. Konyukhova, Yu.V. Olshanskaya, D.S. Abramov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan*
Clinical characteristics and prognostic significance of extramedullary involvement in childhood acute myeloid leukemia 10
- Yu.A. Kondratieva, L.P. Mendeleeva*
Characteristics of telomere length in patients with hematological diseases (literature review) 23

RARE HEMATOLOGICAL DISEASES: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

- A.Yu. Smirnova, Yu.V. Dinikina, A.A. Tereshina, E.P. Evsutina, M.B. Belogurova*
Atypical hemolytic uremic syndrome in high-risk neuroblastoma patient: case report 31

QUALITY OF LIFE AND FOLLOW-UP OF ONCEMATOLOGICAL PATIENTS

- N.A. Susuleva, T.T. Valiev, N.S. Martynova, S.N. Mikhaylova*
Second tumors in children with hematological malignancies 36

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

- M.S. Minaev, E.A. Perfilova, D.A. Diakonov, A.A. Kuzmin, N.B. Pavlova, D.M. Konovalov, I.V. Paramonov*
Prospects for predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma by morphometric analysis of CD163-positive macrophages 47

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

- A.V. Fedorova, G.A. Klyasova, I.N. Frolova, S.A. Khrulnova, A.V. Vetokhina, T.S. Kaporskaya, I.V. Molchanova, on behalf of Russian Group for bloodstream infection in hematology*
Antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, isolated from blood culture of patients with hematological malignancies during different study periods 54
- A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko*
Differences in interactions with the bone microenvironment between solid tumors and multiple myeloma: pathogenetic aspects. Possibilities and effectiveness of osteomodifying agents in multiple myeloma 64
- V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, N.V. Migal, I.V. Begun, E.V. Dmitriev*
Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in thrombosis, complicate the treatment of children with cancer 73

OBITUARY

- In memory of Lidiya Alekseevna Makhonova** 83
- In memory of Svetlana Aleksandrovna Mayakova** 84

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22



Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом

А.К. Игнатова, И.И. Калинина, Д.А. Венёв, Т.Ю. Салимова, Д.А. Евсеев, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, В.Е. Матвеев, У.Н. Петрова, К.С. Антонова, Д.Д. Байдильдина, М.Э. Дубровная, Т.В. Конохова, Ю.В. Ольшанская, Д.С. Абрамов, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Анна Константиновна Игнатова ign_a95@mail.ru

Введение. Несмотря на то что экстрамедуллярное поражение (ЭМП) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей встречается достаточно часто (в среднем в 20–25 % наблюдений), его клиническое значение и влияние на прогноз изучены недостаточно.

Цель исследования – описание клинических особенностей и определение прогностической значимости ЭМП у детей с ОМЛ.

Материалы и методы. Объектом ретроспективного сплошного обсервационного исследования стали 228 детей с ОМЛ *de novo* в возрасте от 10 дней до 18 лет (медиана 6,6 года), которые были включены в протокол ОМЛ-ММ-2006 с апреля 2007 г. по июнь 2018 г. Среди пациентов с ЭМП были выделены 3 подгруппы в зависимости от локализации поражения: 1) пациенты с поражением центральной нервной системы (ЦНС) (подгруппа ЦНС); 2) пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС (подгруппа миелосаркомы (МС)); 3) пациенты с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций (подгруппа ЦНС + МС).

Результаты. На момент первой диагностики ЭМП выявлено у 84 (36,84 %) пациентов. Среди них 47 (55,95 %) больных имели поражение ЦНС, у 20 (23,81 %) была диагностирована МС, 15 (17,86 %) имели комбинированное поражение ЦНС + МС.

Показатель 5-летней общей выживаемости в подгруппе ЦНС был несколько выше, чем у пациентов без ЭМП, – 80 ± 12 % против 71 ± 9 % ($p = 0,26$), в подгруппе МС (\pm ЦНС) оказался достоверно ниже – 45 ± 16 % против 71 ± 9 % ($p < 0,001$). При этом общая выживаемость в группах пациентов высокого риска без ЭМП и с наличием МС (\pm ЦНС), получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток по протоколу, значимо не отличалась от таковой в общих группах и составила 81 ± 11 и 42 ± 26 % соответственно ($p = 0,004$). В подгруппе МС (\pm ЦНС) 5-летняя бессобытийная выживаемость также была ниже, чем в группе без ЭМП, – 38 ± 16 % против 51 ± 8 % ($p = 0,011$).

Заключение. Пациенты с МС в нашем исследовании имели худшие показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с детьми без ЭМП, причем проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 1-й ремиссии не улучшало показатели выживаемости. Нейролейкоз как единственное ЭМП не являлся неблагоприятным прогностическим фактором в нашей когорте пациентов с ОМЛ и чаще ассоциировался с *inv(16)*.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, экстрамедуллярное поражение, миелосаркома, нейролейкоз, дети

Для цитирования: Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. Онкогематология 2021;16(1):10–22.

Clinical characteristics and prognostic significance of extramedullary involvement in childhood acute myeloid leukemia

A.K. Ignatova, I.I. Kalinina, D.A. Venev, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, V.E. Matveev, U.N. Petrova, K.S. Antonova, D.D. Baydildina, M.E. Dubrovnyaya, T.V. Konyukhova, Yu. V. Olshanskaya, D.S. Abramov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Anna Konstantinovna Ignatova ign_a95@mail.ru

Background. Extramedullary infiltration (EI) is relatively common in children with acute myeloid leukemia (AML) (up to 20–25 %). However, its clinical and prognostic significance remains poorly understood.

Objective: to describe clinical features and to define prognostic significance of EI in children with AML.

Materials and methods. The subjects of retrospective observational study were 228 children with *de novo* AML. The median age was 6.6 years. All of them were treated according to the protocol AML-MM-2006 from April 2007 to June 2018. All patients with EI were divided into three cohorts according to the localization of the lesions: 1) central nervous system (CNS) involvement (CNS group), 2) other localizations apart from CNS (myelosarcomas (MS) group), 3) combined lesions (CNS + MS group).

Results. EI was diagnosed in 84 patients (36.84 %) with *de novo* AML. Among them 47 (55.95 %) had CNS involvement, 20 (23.81 %) had MS, 15 (17.86 %) had both CNS involvement and MS. 5-year overall survival (OS) rate was slightly higher in patients with CNS involvement than in children without EI – 80 ± 12 % vs 71 ± 9 %, $p = 0.26$, however OS in patients with MS was significantly lower – 45 ± 16 % vs 71 ± 9 %, $p < 0.001$. In addition, OS in high-risk patients according to the protocol AML-MM-2006 who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) without EI and with MS (\pm CNS involvement) was similar to OS in main groups – 81 ± 11 % and 42 ± 26 % respectively, $p = 0.004$. 5-year event-free survival in patients with MS was also lower than in children without EI – 38 ± 16 % vs 51 ± 8 %, $p = 0.011$.

Conclusion. Patients with MS had worse 5-year OS and EFS than children without EI according to our study. Moreover allogeneic HSCT conducted in first clinical remission did not improve the survival rate. Neuroleukemia as the only EI was not an unfavorable prognostic factor in our cohort of AML patients and was more often associated with *inv(16)*.

Key words: acute myeloid leukemia, extramedullary infiltration, myeloid sarcoma, neuroleukemia, children

For citation: Ignatova A.K., Kalinina I.I., Venev D.A. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of extramedullary involvement in childhood acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):10–22. (In Russ.).

Введение

Несмотря на то что экстрамедуллярное (экстрагемопоэтическое) поражение (ЭМП) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей встречается достаточно часто, его клиническое значение и влияние на прогноз изучены недостаточно. По данным разных авторов, частота ЭМП среди детей с ОМЛ составляет в среднем 20–25 % [1, 2], в некоторых исследованиях достигает 40 % [3]. Среди ЭМП выделяют поражения центральной нервной системы (ЦНС) (нейролейкоз) и миелосаркомы (МС). Последние представляют собой локализованные экстрамедуллярные опухоли из миелоидных предшественников, которые, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, могут возникать практически в любом органе или ткани изолированно, предшествовать или, наиболее часто, сопутствовать костномозговому поражению [4]. При этом диффузное, а не очаговое поражение кроветворных органов — печени, селезенки и лимфатических узлов — не классифицируется как МС.

По данным литературы, ЭМП при ОМЛ ассоциировано с высоким инициальным лейкоцитозом, М4- и М5-вариантами ОМЛ по FAB-классификации, *t(8;21)*, *inv(16)* и транслокациями с участием гена *KMT2A (MLL)* [5–7].

Имеет ли ЭМП самостоятельное прогностическое значение, окончательно неизвестно. Согласно источникам литературы наличие нейролейкоза не является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ОМЛ [8, 9], однако, по данным некоторых исследований, представляет собой фактор риска развития рецидивов с вовлечением ЦНС [9]. Работ, посвященных прогностическому значению других ЭМП при ОМЛ, мало. Изначально это было связано с плохими результатами лечения ОМЛ в целом, что не по-

зволяло оценить собственное прогностическое значение ЭМП, в дальнейшем — с недостаточно четким определением ЭМП и трудностью формирования номорфных групп для последующего анализа. Тем не менее большинство имеющихся данных свидетельствуют скорее о неблагоприятном прогнозе при сопутствующем ОМЛ ЭМП [1, 10], в отличие, например, от изолированных МС, которые ассоциированы с большей выживаемостью при своевременном начале терапии [11, 12]. В недавнем исследовании Северного общества детской гематологии и онкологии (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, NOPHO) пациенты детского возраста с ОМЛ и ЭМП, получавшие лечение по протоколу NOPHO-AML 2004, имели достоверно меньшую 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) по сравнению с пациентами без ЭМП [1]. В других работах отдельные локализации ЭМП, такие как орбита, были ассоциированы с лучшей выживаемостью и более низким риском развития рецидивов [13, 14], а поражение кожи, наоборот, связано с агрессивным течением заболевания [14, 15].

Также усложняют анализ значимости ЭМП трудности диагностики. Проведение биопсии экстрамедуллярных очагов рекомендовано, но зачастую не обосновано в связи с неудовлетворительным соотношением риск—польза, и диагноз устанавливается исходя из анамнестических данных. При этом поражения, сходные с экстрамедуллярными, в некоторых случаях могут быть проявлениями ассоциированного или несвязанного с ОМЛ реактивного процесса (например, гангренозная пиодермия, синдром Свита) [16]. В связи с этим необходимо принимать во внимание отсутствие морфологического или иммуногистохимического подтверждения диагноза у части пациентов и связанную с этим возможность гипердиагностики ЭМП.

Таким образом, значение ЭМП при ОМЛ в педиатрической практике остается предметом дискуссий, а данных литературы по этой теме недостаточно.

Цель исследования — описание клинических особенностей и определение прогностической значимости ЭМП у детей с ОМЛ с анализом частоты встречаемости и клинических особенностей ЭМП различных локализаций, а также сравнительный анализ выживаемости пациентов с ЭМП и без него, получающих лечение согласно единому протоколу.

Материалы и методы

С апреля 2007 г. по июнь 2018 г. 233 пациента с ОМЛ *de novo* в возрасте от 10 дней до 18 лет (медиана 6,6 года) были включены в протокол ОМЛ-ММ-2006. Общий дизайн протокола представлен на рис. 1.

К группе высокого риска, для которой облигатным завершением специфической терапии являлось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), относились пациенты, имеющие следующие морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические находки: нормальный кариотип с FLT-3 ITD и без мутации в гене *NPM*, аномалии 11q23, inv(3), сложный кариотип (>3 аномалий), t(8;21) с активирующей мутацией *c-kit*, моносомия 7, моносомия 5, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, М7, М6, а также пациенты, не соответствующие критериям стандартного и промежуточного риска.

Из анализа были исключены 5 пациентов в связи с тем, что их инициальный ЦНС-статус не был определен вследствие гиперлейкоцитоза. Таким образом, объектом ретроспективного сплошного обсервационного исследования стали 228 детей. Пациентов с промиелоцитарным лейкозом, вторичным ОМЛ и МС без морфологически выявляемого поражения костного мозга в анализ не включали.

В соответствии с задачами исследования среди пациентов с ЭМП были выделены 3 относительно однородные подгруппы в зависимости от локализации поражения: 1) пациенты с поражением ЦНС (подгруппа ЦНС); 2) пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС (подгруппа МС); 3) пациенты с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций (подгруппа ЦНС + МС).

Поражение ЦНС констатировалось при любом количестве бластных клеток в цитопреparate, выявлении очагового поражения ЦНС по данным магнитно-резонансной томографии и/или наличии неврологической симптоматики, указывающей на поражение черепно-мозговых нервов. Наличие лейкоэмических клеток в ликворе при травматической люмбальной пункции также расценивалось как нейролейкоз.

В настоящем исследовании МС определялась как экстрамедуллярная опухоль из миелоидных предшественников, подтвержденная морфологически и иммуногистохимически. При невозможности получения биопсийного материала принимались во внимание неопровержимые клинические и визуализационные данные.

Проанализированы распределение пациентов по возрасту и полу, клинические характеристики, морфологические и цитогенетические характеристики, бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и программного обеспечения XLSTAT. Вероятность ОВ и БСВ рассчитывали по методу Каплана–Майера. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных (апрель 2020 г.). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, максимум и минимум вариационного ряда. В целях проверки равенства медиан нескольких выборок использовали

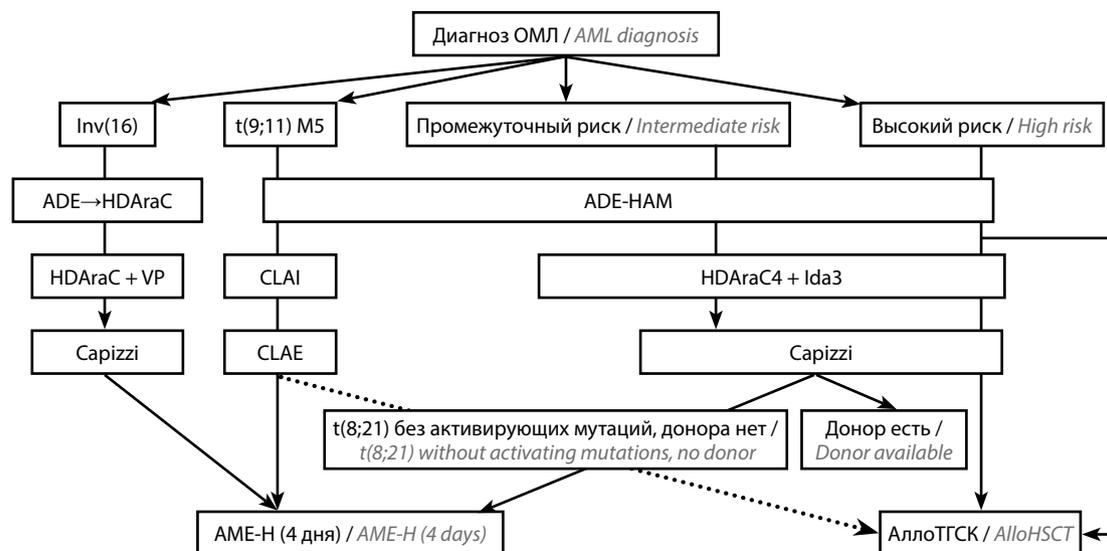


Рис. 1. Общий дизайн протокола ОМЛ-ММ-2006. ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 1. Design of the AML-MM-2006 protocol. AML — acute myeloid leukemia; alloHCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

критерий Краскела–Уоллиса. Анализ качественных признаков проводили с помощью экстенсивных показателей, в долях (%). Достоверность различий между исследуемыми группами рассчитывали с помощью χ^2 -критерия, χ^2 -критерия с поправкой Йейтса, точного теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. За событие принимали смерть от любых причин, развитие рецидива, рефрактерность заболевания после курса индукционной химиотерапии.

Результаты

На момент первичной диагностики ЭМП выявлено у 84 (36,84 %) из 228 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ *de novo*. Среди них 47 (55,95 %) пациентов имели поражение ЦНС, у 20 (23,81 %) больных была диагностирована МС, 15 (17,86 %) имели комбинированное поражение ЦНС + МС. На момент установления диагноза 2 пациента с МС и неопределенным ЦНС-статусом были исключены из анализа по подгруппам и вошли только в общую группу с ЭМП.

В группе с ЭМП преобладали мальчики (1,7/1). При анализе возрастного состава различий между группами пациентов с ЭМП и без него не получено, однако дети в подгруппе ЦНС + МС оказались младше пациентов без ЭМП (медиана 6,5 года против 1,4 года; $p = 0,005$).

Среди 37 детей с МС 23 пациента имели множественное поражение вовлеченной системы, у 12 наблюдалось комбинированное поражение нескольких органов/тканей. Локализации поражения у пациентов с комбинированными МС приведены в табл. 1.

Наиболее часто встречающиеся внекостномозговые локализации включали костные поражения ($n = 15$), при этом чаще всего вовлекались кости черепа ($n = 11$), в частности орбита ($n = 9$); поражения мягких тканей ($n = 11$) и кожи ($n = 11$). Среди офтальмологических проявлений заболевания помимо поражения орбиты, отмеченного ранее и манифестирующего, как правило, экзофтальмом, отеком век и болью, наблюдались единичные случаи изолированного поражения век ($n = 2$) и увеита ($n = 1$). В 3 наблюдениях отмечалось вовлечение яичек. Редкие проявления также включали плеврит ($n = 2$) и специфическую инфильтрацию легких ($n = 1$), подтвержденные гистологически.

Характеристика пациентов

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Клинические характеристики. Имелась тенденция к более высокому уровню лейкоцитов в общей группе пациентов с ЭМП по сравнению с пациентами без ЭМП (уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$: 25 % против 16 %; $p = 0,09$), что было обусловлено достоверно более высоким лейкоцитозом в подгруппе ЦНС + МС по сравнению с пациентами с изолированным костномозго-

вым поражением (уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$: 47 % против 16 %; $p = 0,01$).

Гепатомегалия (медиана 4,5 см против 2,0 см от реберной дуги; $p = 0,05$) и спленомегалия (медиана 3,5 см против 2,5 см от реберной дуги; $p = 0,2$) были также более выражены у пациентов подгруппы ЦНС + МС, чем у детей без ЭМП.

Морфология. При анализе морфологических вариантов ОМЛ по FAB-классификации значимых различий между группами с ЭМП и без него не отмечено. М5-вариант чаще встречался среди пациентов подгруппы ЦНС + МС по сравнению с группой без ЭМП, однако различия оказались статистически не значимыми (47 % против 31 %; $p = 0,3$). М4-вариант несколько чаще встречался у пациентов подгруппы ЦНС (28 % против 20 %; $p = 0,28$).

Цитогенетика. У пациентов подгруппы ЦНС + МС несколько чаще наблюдались комплексный кариотип и перестройки гена *KMT2A (MLL)*, отличные от $t(9;11) - t(11;19)$ и $t(10;11)$.

У пациентов подгруппы ЦНС по сравнению с группой без ЭМП достоверно чаще обнаруживалась $inv(16)$ (15 % против 1 %; $p < 0,001$).

Исходы

Вероятность достижения ремиссии, рефрактерности к проводимой терапии, а также частота рецидивов в сравниваемых группах значимо не различались. При этом комбинированные (костномозговые + ЭМП) и изолированные экстрамедуллярные рецидивы достоверно чаще наблюдались у пациентов подгруппы ЦНС + МС по сравнению с пациентами без ЭМП (13 % против 1 %; $p = 0,04$).

Достоверно большее число пациентов подгруппы ЦНС + МС умерли на этапе индукции ремиссии по сравнению с пациентами без ЭМП (20 % против 1 %; $p = 0,006$), а также пациентами подгруппы ЦНС (20 % против 2 %; $p = 0,04$).

При анализе ранней смертности было установлено, что из 7 смертей на этапе индукции ремиссии 43 % ($n = 3$) случаев были связаны с гиперлейкоцитозом (кровоизлияние в головной мозг, респираторные нарушения на фоне лейкостаза, острая почечная недостаточность на фоне синдрома острого лизиса) и произошли у пациентов с массивным ЭМП (ЦНС IV степени + множественные комбинированные МС), М4- и М5-вариантами ОМЛ и перестройками гена *KMT2A (MLL)*. У 2 пациентов без ЭМП ранняя смертность была обусловлена септическими осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, и ни у одного из них уровень лейкоцитов не превышал $50 \times 10^9/\text{л}$.

Пациенты в общей группе ЭМП имели несколько меньшие показатели 5-летней ОВ и БСВ по сравнению с группой без ЭМП, однако различия не были статистически значимыми. Для дальнейшего анализа выживаемости в целях получения более равномерных по

Таблица 1. Локализации миелосаркомы у пациентов с комбинированным поражением нескольких систем органов

Table 1. Myelosarcoma localization in patients with combined lesions of several organ systems

Локализация Localization	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
Кожа Skin			Кожные лейкемиды (множественные папулы по всему телу) Cutaneous leukemides (multiple papules throughout the body)			
Кости Bones	Хлорома затылочной кости Occipital bone chloroma	Хлоромы ребра, орбиты Chloromas of ribs, orbit		Множественное поражение костей черепа, твердой мозговой оболочки Multiple lesions of skull bones and dura mater	Хлорома орбиты Orbit chloroma	Хлоромы средней черепной ямки Middle cranial fossa chloromas
Мягкие ткани Soft tissue	Множественные хлоромы мягких тканей головы Multiple chloromas of head soft tissues	Множественные хлоромы мягких тканей головы Multiple chloromas of head soft tissues	Мягкотканый очаг в лобной области Soft-tissue lesion in the frontal region	Мягкотканное образование в крестцово-копчиковой области Soft tissue lesion in the sacrococcygeal region	Хлоромы мягких тканей височных областей Soft tissues chloromas in the temporal regions	Хлорома мягких тканей левой височной области Soft tissues chloroma in left temporal regions
Глаза Eyes			Хлорома век Eyelids chloroma	Хлорома век Eyelids chloroma		
Железы Glands			Специфическая инфильтрация слюнных желез Specific infiltration of the salivary glands			
Другое Other						

численности групп подгруппы МС и ЦНС + МС были объединены в одну – МС (\pm ЦНС).

У пациентов подгруппы ЦНС ОВ была несколько выше, чем у пациентов без ЭМП, – 80 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 68–92 %) против 71 % (95 % ДИ 63–79 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,26$), а в подгруппе МС (\pm ЦНС) оказалась достоверно ниже – 45 % (95 % ДИ 29–62 %) против 71 % (95 % ДИ 63–79 %) ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (рис. 2).

В подгруппе МС (\pm ЦНС) 5-летняя БСВ также была достоверно ниже, чем в группе без ЭМП, – 38 % (95 % ДИ 22–54 %) против 51 % (95 % ДИ 43–60 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,011$). Значимых различий в показателях 5-летней БСВ между подгруппой ЦНС и группой без ЭМП не получено (рис. 3).

Влияние аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на исходы пациентов с миелосаркомой

Из 11 пациентов с МС (\pm ЦНС) группы промежуточного риска, для которых трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) по протоколу не была предусмотрена изначально, 6 пациентов живы и находятся в 1-й клинико-гематологической ремиссии после курса химиотерапии, 2 пациента умерли до наступления ремиссии (от кровоизлияния в головной мозг на фоне лейкостаза и прогрессирования заболевания в связи с первично-рефрактерным течением). У 3 пациентов ТГСК была проведена в связи с рецидивами заболевания: из них один умер от прогрессирования

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент 7 Patient 7	Пациент 8 Patient 8	Пациент 9 Patient 9	Пациент 10 Patient 10	Пациент 11 Patient 11	Пациент 12 Patient 12
		Кожные лейкемиды (единичные крупные фиолетовые папулы на передней брюшной стенке, лице) Cutaneous leukemides (single large purple papules on the anterior abdominal wall, face)	Кожные лейкемиды (единичные крупные фиолетовые папулы на туловище) Cutaneous leukemides (single large purple papules on the trunk)	Кожные лейкемиды (единичные крупные папулы в области волосистой части головы) Cutaneous leukemides (single large papules in the scalp)	
Хлоромы нижней челюсти Mandible chloroma		Множественные хлоромы костей свода черепа, глазницы Multiple chloromas of calvarial bones, eye socket	Множественные хлоромы костей Multiple bone chloromas		Хлоромы правой орбиты Right orbit chloroma
	Хлоромы мягких тканей лица Face soft tissues chloromas	Множественные мягкотканые хлоромы в области головы Multiple chloromas of head soft tissues			Мякотканое объемное образование в области верхней челюсти Soft tissue mass in the maxilla
Поражение тестикул Testicles lesion	Специфическая инфильтрация околоушных желез Specific infiltration of the parotid glands		Поражение тестикул Testicles lesion		
				Специфическое поражение легких Lung specific lesion	

заболевания после ТГСК, второму ребенку в связи с вторым рецидивом ТГСК была выполнена повторно от другого донора, в настоящий момент пациент находится в 3-й клинико-гематологической ремиссии, третий пациент жив и находится во 2-й ремиссии (рис. 4).

Поскольку наличие ЭМП не является стратифицирующим фактором согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006, для оценки возможного положительного эффекта ТГСК в отношении прогноза пациентов с МС мы сравнили выживаемость пациентов без ЭМП и детей с МС (\pm ЦНС) в группе высокого риска. В данное сравнение не включались дети, получившие ТГСК в связи с рецидивами ОМЛ, первично-рефрактерным

течением, а также пациенты группы промежуточного риска с наличием полностью совместимого родственного донора.

ТГСК по протоколу получили 48 пациентов группы высокого риска без ЭМП и 14 пациентов с наличием МС (\pm ЦНС). В группе пациентов высокого риска без ЭМП 5-летняя ОВ составила 81 % (95 % ДИ 69–92 %) и оказалась достоверно выше таковой в группе пациентов высокого риска с МС (\pm ЦНС) – 42 % (95 % ДИ 15–68 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,004$) (рис. 5).

Из 14 пациентов с МС (\pm ЦНС) изолированные костномозговые рецидивы после ТГСК развились у 7 (50 %) детей и привели к смерти от прогрессирования заболевания; 1 смерть наступила от инфекционных

Таблица 2. Характеристики и исходы пациентов с ОМЛ в группах без ЭМП, с ЭМП, а также в подгруппах ЦНС, ЦНС + МС, МС
Table 2. Characteristics and outcomes of AML patients in the groups with and without EI, as well as in the CNS, CNS + MS, MS subgroups

Характеристика Characteristic	Без ЭМП (n = 144) Without EI (n = 144)	С ЭМП (n = 84) With EI (n = 84)	Подгруппа ЦНС (n = 47) CNS subgroup (n = 47)	Подгруппа ЦНС + МС (n = 15) CNS + MS subgroup (n = 15)	Подгруппа МС (n = 20) MS subgroup (n = 20)
Соотношение мужского/женского пола Male/female ratio	1/1	1,7/1	1,6/1	1,5/1	2,1/1
Медиана возраста (диапазон 0,03–18), лет Median age (range 0.03–18), years	6,49	6,23	10,14	1,44	4,62
Медиана лейкоцитоза (диапазон 0,3–428), × 10 ⁹ /л Median leukocyte count (range 0.3–428), × 10 ⁹ /L	10,95 (0,3–165)	17 (0,8–246)	17 (0,8–350)	28 (2,5–428)	9,6 (2,3–246)
Лейкоцитоз, n (%): Leukocytosis, n (%):					
<50 × 10 ⁹ /л <50 × 10 ⁹ /L	121 (84,03)	63 (75,0)	37 (78,72)	8 (53,33)	18 (90)
>50 × 10 ⁹ /л >50 × 10 ⁹ /L	23 (15,97)*	21 (25,0)*	10 (21,28)*	7 (46,67)*	2 (10)*
50–100 × 10 ⁹ /л 50–100 × 10 ⁹ /L	15 (10,42)*	8 (9,52)*	3 (6,38)*	4 (26,67)*	0
>100 × 10 ⁹ /л >100 × 10 ⁹ /L	6 (4,17)*	6 (7,14)*	3 (6,38)*	2 (13,33)*	0
>200 × 10 ⁹ /л >200 × 10 ⁹ /L	2 (1,39)*	7 (8,33)*	4 (8,51)*	1 (6,67)*	2 (10)*
Медиана гепатомегалии (диапазон 0,5–12), см от реберной дуги Median liver size (range 0.5–12), cm from the costal arch	2 (0,5–12)	2,5 (1–8)	2 (1–8)	4,5 (1–8)	2,75 (1–7)
Медиана спленомегалии (диапазон 1–15), см от реберной дуги Median spleen size (range 1–15), cm from costal arch	2,5 (1–15)	3 (1–12)	1,75 (1–8)	3,5 (1–12)	3 (1–9)
Вариант ОМЛ по FAB-классификации, n (%): AML variants according to FAB classification, n (%):					
M0	3 (2,08)	1 (1,19)	1 (2,13)	0	0
M1	10 (6,94)	5 (5,95)	3 (6,38)	1 (6,67)	1 (5)
M2	25 (17,36)	15 (17,86)	11 (23,40)	1 (6,67)	3 (15)
M4	29 (20,14)	19 (22,62)	13 (27,66)	2 (13,33)	4 (20)
M5	44 (30,56)	26 (30,95)	11 (23,40)	7 (46,67)	6 (30)
M6	6 (4,17)	0	0	0	0
M7	18 (12,5)	12 (14,29)	4 (8,51)	3 (20)	5 (25)
Mx	9 (6,25)	6 (7,14)	4 (8,51)	1 (6,67)	1 (5)
Цитогенетика, n (%): Cytogenetics, n (%):					
нормальный кариотип normal karyotype	29 (20,14)	13 (15,48)	8 (17)	0	5 (25)
комплексный кариотип complex karyotype	8 (5,56)	7 (8,33)	3 (6,38)	3 (20)	0
t(8;21)	18 (12,5)	13 (15,48)	8 (17,02)	2 (13,33)	3 (15)
inv(16)	2 (1,39)	7 (8,33)	7 (14,89)	0	0
11q23	22 (15,28)	14 (16,67)	6 (12,77)	5 (33,33)	3 (15)
t(9;11)	16 (11,11)	8 (9,52)	4 (8,51)	1 (6,67)	2 (10)
Выход в ремиссию после индукции, n (%) Achieving remission after induction, n (%)	106 (73,61)	62 (73,81)	35 (74,47)	10 (66,67)	17 (85)

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	Без ЭМП (n = 144) Without EI (n = 144)	С ЭМП (n = 84) With EI (n = 84)	Подгруппа ЦНС (n = 47) CNS subgroup (n = 47)	Подгруппа ЦНС + МС (n = 15) CNS + MS subgroup (n = 15)	Подгруппа МС (n = 20) MS subgroup (n = 20)
Первое событие, n (%): First event, n (%):					
смерть во время индукции induction death	2 (1,39)	5 (5,95)	1 (2,13)	3 (20)	1 (5)
рефрактерность refractory	23 (15,97)	14 (16,67)	8 (17,02)	2 (13,33)	4 (20)
рецидив relapse	42 (29,17)	26 (30,95)	14 (29,79)	5 (33,33)	7 (35)
КМ BM	34 (23,61)	20 (23,81)	11 (23,40)	3 (20)	6 (30)
комбинированный (КМ + ЦНС)/ЦНС combined (BM + CNS)/CNS	6 (4,17)	2 (2,38)	2 (4,26)	0	0
комбинированный (КМ + МС)/МС combined (BM + MS)/MS	2 (1,39)	4 (4,76)	1 (2,13)	2 (13,33)	1 (5)
Исходы (95 % доверительный интервал), %: Outcomes (95 % confidence interval), %:					
5-летняя общая выживаемость 5-years overall survival	71,1 (63,3–78,9)	64,4 (54–74,9)	79,8 (67,9–91,7)	45,3 (29,1–61,6)**	
5-летняя бессобытийная выживаемость 5-years event-free survival	51,4 (42,8–59,9)	41,4 (30,1–52,8)	45,5 (30,1–60,9)	37,8 (22,2–53,5)**	

*ЦНС-статус у пациентов с лейкоцитозом $>50 \times 10^9/\text{л}$ был определен после снижения лейкоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ на фоне специфической терапии. **Для оценки выживаемости подгруппы МС и ЦНС+МС были объединены в одну – МС (\pm ЦНС).

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЭМП – экстрамедуллярное поражение; ЦНС – центральная нервная система; МС – миелосаркома; КМ – костный мозг; подгруппа ЦНС – пациенты с поражением ЦНС; подгруппа ЦНС + МС – с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций; подгруппа МС – пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС.

*CNS status in patients with leukocytosis $>50 \times 10^9/\text{L}$ was determined after reduction of leukocytes $<50 \times 10^9/\text{L}$ during specific therapy. **To assess survival, the MS and CNS + MS subgroups were combined into one – MS (\pm CNS).

Note. AML – acute myeloid leukemia; EI – extramedullary infiltration; CNS – central nervous system; MS – myelosarcoma; BM – bone marrow; CNS subgroup – patients with CNS involvement; CNS + MS subgroup – with combined involvement of central nervous system and other localizations; MS subgroup – patients with any EI apart from CNS.

осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Таким образом, разница в показателях выживаемости среди пациентов с МС (\pm ЦНС) и пациентов без ЭМП группы высокого риска не отличалась от таковой среди общих групп детей с МС (\pm ЦНС) и без ЭМП (см. рис. 2), из чего можно сделать вывод о том, что проведение ТГСК в 1-й ремиссии не нивелировало неблагоприятное прогностическое значение МС в нашем исследовании.

Анализ в зависимости от локализаций миелосарком

Поражение кожи. Инициальное лейкоэмическое кожное поражение имели 11 пациентов. Медиана возраста в этой группе составила 1,8 (0,2–17) года. Среди морфологических вариантов доминировали моноцитарные (M5 – 5 (45,45 %) и M4 – 3 (27,27 %)), и лишь у 2 пациентов были диагностированы M1- и M7-варианты. У 5 пациентов присутствовали аномалии 11q23: у 3 – t(11;19) и у 2 – t(10;11); у 4 детей выявлен нормальный кариотип, у 1 – t(8;16), 1 пациенту цитогене-

тическое исследование не было проведено. Медиана инициального лейкоцитоза в группе составила 37 (6,6–246) $\times 10^9/\text{л}$, гиперлейкоцитоз $>50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5 (45,45 %) пациентов. При этом ни гепатомегалия (медиана +2 (1–12) см), ни спленомегалия (медиана +2 (1–12) см) не были выражены у пациентов с поражением кожи. У 4 (36,36 %) пациентов имелось сопутствующее инициальное поражение ЦНС. Все пациенты (100 %) имели множественные МС, 5 (45,45 %) – комбинированные (поражение нескольких органов/тканей) МС. Ранняя смерть зафиксирована у 2 (18,18 %) пациентов, рефрактерность – у 2 (18,18 %), рецидивы – у 3 (27,27 %), во всех случаях рецидивы были костномозговыми, у 2 пациентов – изолированными, у 1 – в сочетании с ЭМП.

Поражение орбиты. Инициальное специфическое поражение орбиты имели 9 пациентов. Медиана возраста составила 1,8 (1–14) года. Распределение по морфологическим вариантам: M5 – 3 (33,33 %), M4 – 2 (22,22 %), M2 – 2 (22,22 %), M7 – 2 (22,22 %). Цитогенетические характеристики: t(8;21) – 2 (22,22 %), t(10;11) – 2 (22,22 %),

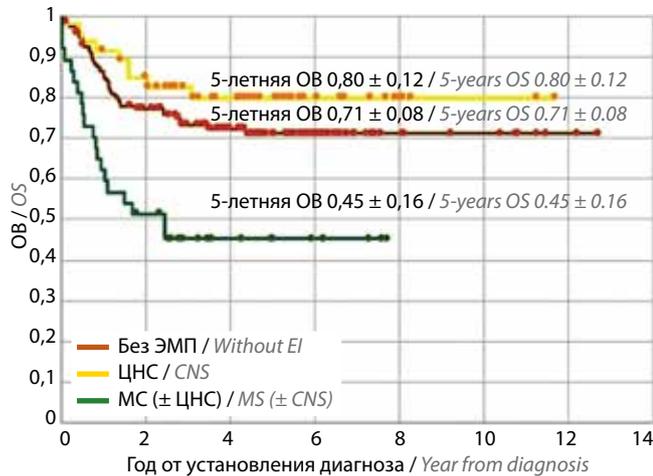


Рис. 2. ОВ в группе без ЭМП, подгруппах ЦНС и МС (± ЦНС). Здесь и на рис. 3–5: ОВ – общая выживаемость; ЭМП – экстрамедуллярное поражение; ЦНС – центральная нервная система; МС – миелосаркома
Fig. 2. OS in the group without EI, CNS and MS (± CNS) subgroups. Here and in fig. 3–5: OS – overall survival; EI – extramedullary infiltration; CNS – central nervous system; MS – myelosarcoma



Рис. 3. БСВ в группе без ЭМП, подгруппах ЦНС и МС (± ЦНС). БСВ – бессобытийная выживаемость
Fig. 3. EFS in the group without EI, CNS and MS (± CNS) subgroups. EFS – event-free survival

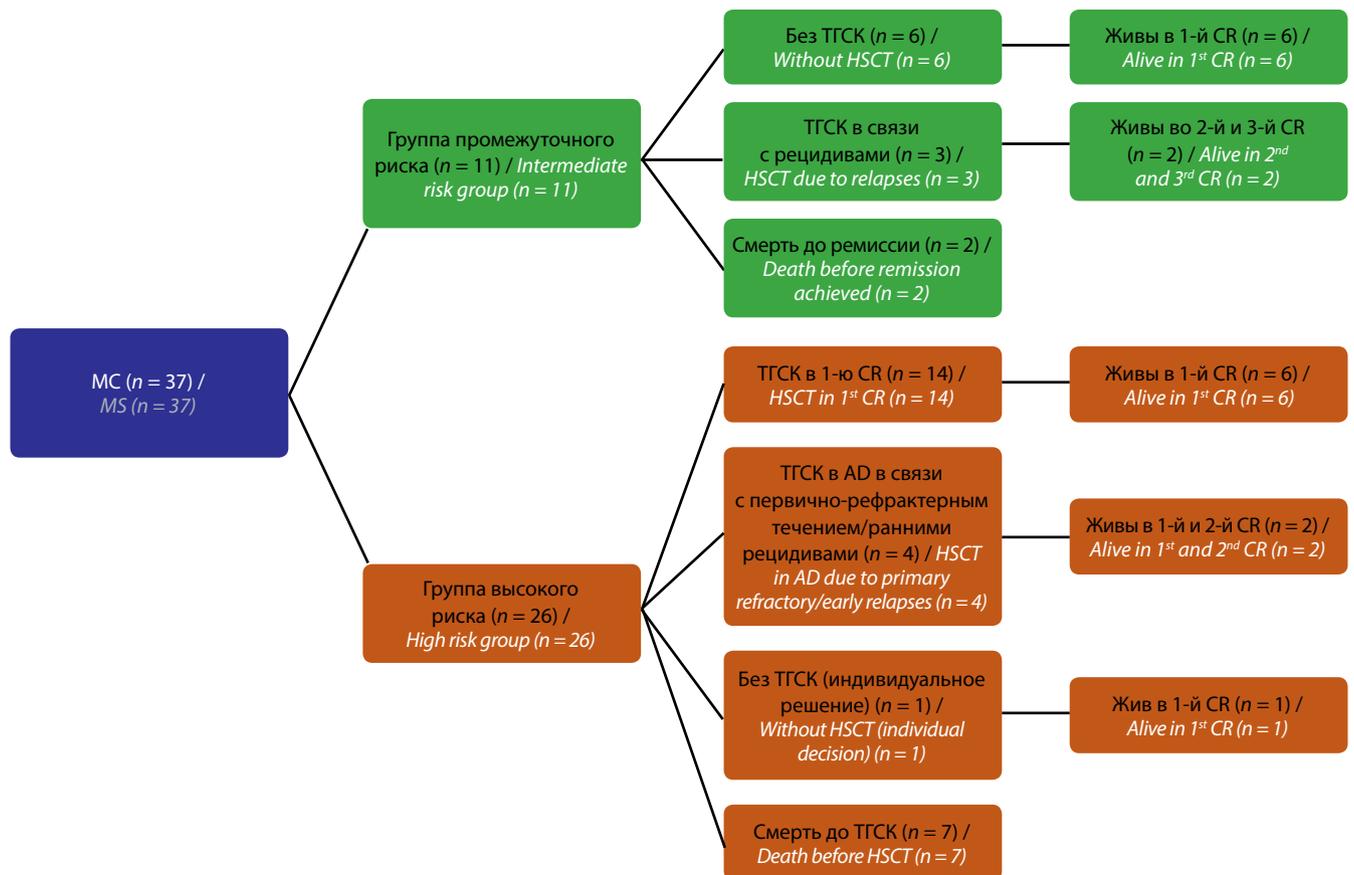


Рис. 4. Стратификация пациентов с МС (± ЦНС) по группам риска, интенсивность лечения и исходы. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; CR – клиничко-гематологическая ремиссия; АД – активное заболевание
Fig. 4. Stratification of MS (± CNS) patients by risk groups, treatment intensity and outcomes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – clinical and hematological remission; AD – active disease

нормальный кариотип – 2 (22,22 %), t(9;11) – 1 (11,11 %), трисомия хромосомы 3 – 1 (11,11 %), комплексный кариотип с мутацией в гене *GATA1* – 1 (11,11 %). Ме-

диана инициального лейкоцитоза составила $21 (4,35–78) \times 10^9/\text{л}$, гиперлейкоцитоз $>50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 2 (22,22 %) пациентов. Медиана гепатомегалии

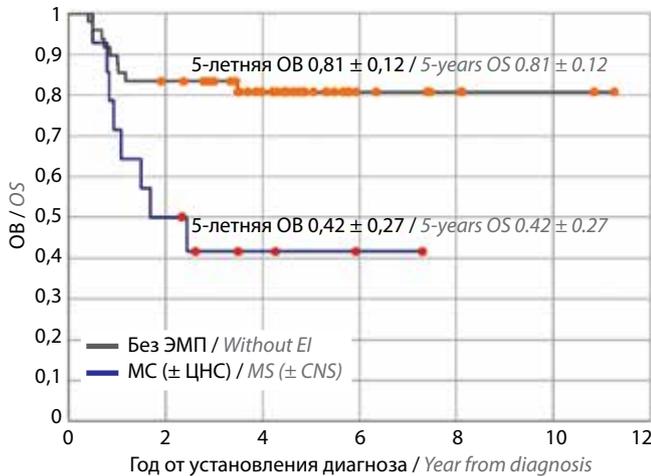


Рис. 5. OS пациентов группы высокого риска (без ЭМП, МС (± ЦНС))
 Fig. 5. OS of high-risk patients (without EI, MS (± CNS))

составила +3,25 (1–8) см. Медиана спленомегалии – +5 (1–12) см. Сопутствующее поражение ЦНС имели 3 (33,33 %) детей. Множественные МС – 7 (77,77 %) пациентов, комбинированное специфическое поражение нескольких органов/тканей – 5 (55,55 %). Ранняя смерть зафиксирована у 1 (11,11 %) пациента, рефрактерность – у 2 (22,22 %), рецидив (костномозговой) – у 1 (11,11 %).

Обсуждение

Частота ЭМП при ОМЛ, включая МС и нейролейкоз, в нашем исследовании составила 37 %. В группе пациентов с ЭМП было больше мальчиков (1,7/1), что подтверждает некоторую предрасположенность пациентов мужского пола к развитию ЭМП, известную из литературы [17]. Среди локализаций МС преобладали поражения кожи, орбиты и мягких тканей, что также согласуется с данными литературы.

Значимых различий при сравнении характеристик в группах пациентов без ЭМП и с ЭМП нами не получено, что, вероятнее всего, обусловлено значительной гетерогенностью последней. В литературе нейролейкоз рассматривается отдельно от МС ввиду отличающихся клинических характеристик пациентов относительно благоприятного прогноза и особых подходов к терапии. Среди МС значение поражения различных органов и тканей также представляется различным с прогностической точки зрения.

С учетом вышесказанного мы разделили пациентов с ЭМП на 3 относительно гомогенные с точки зрения клинической картины подгруппы (ЦНС (нейролейкоз), ЦНС + МС, МС), а затем отдельно проанализировали характеристики пациентов с МС орбиты и кожным поражением.

Среди 3 подгрупп наиболее выраженные особенности были отмечены у пациентов с комбинированным поражением ЦНС + МС. По сравнению с пациентами без ЭМП дети в этой подгруппе были младше и имели более высокую опухолевую нагрузку – достоверно более

высокий уровень лейкоцитов на момент установления диагноза и большую медиану увеличения печени и селезенки. Монобластный (М5) субвариант ОМЛ, а также комплексный кариотип и перестройки гена *KMT2A (MLL)* t(11;19) и t(10;11) также несколько чаще встречались среди пациентов этой подгруппы. Дети с поражением ЦНС + МС имели достоверно более высокий риск смерти на этапе индукции ремиссии по сравнению с пациентами без ЭМП, а также пациентами с ЭМП, проявляющимся исключительно поражением ЦНС.

Похожие результаты были получены в исследовании Н.К. Støve и соавт.: наличие ЭМП при ОМЛ было ассоциировано с повышением риска ранней смертности, что стало основной причиной снижения ОВ в этой группе пациентов [1]. При этом пациенты с ЭМП, подобно таковым в нашем анализе, характеризовались меньшим возрастом, высоким лейкоцитозом и более частым наличием перестроек гена *KMT2A (MLL)*. Основными причинами ранних смертей стали ишемические поражения ЦНС и внутричерепные кровоизлияния. При этом влияние *MLL*-перестроек на повышение риска смерти в индукционной фазе, по данным проведенного авторами анализа, было минимальным [1], тогда как гиперлейкоцитоз и М5-морфология, являющиеся важнейшими факторами риска ранней смертности при ОМЛ [18, 19], с большой вероятностью внесли весомый вклад в снижение ОВ пациентов с МС, что справедливо и для нашего исследования.

Известно, что механизм развития гиперлейкоцитоза при ОМЛ не исчерпывается ускоренной пролиферацией бластных клеток. В основе ассоциации гиперлейкоцитоза и ЭМП, вероятнее всего, лежит патогенетическая общность. Несмотря на то что патогенез ЭМП до конца не установлен, важнейшая роль, несомненно, принадлежит дисрегуляции хемокиновых рецепторов и молекул адгезии на бластных клетках, которая приводит к хомингу миелобластов к определенным тканям. В частности, экспрессия невральная молекулы межклеточной адгезии (NCAM, CD56) на бластных клетках долгое время связывалась с развитием МС при ОМЛ [20, 21]. Нарушение адгезионных связей, приводящее к снижению аффинности гемопоэтических клеток к стромальным элементам костного мозга, играет важную роль и в развитии гиперлейкоцитоза [22]. J.R. Novotny и соавт. в своем исследовании продемонстрировали корреляцию экспрессии CD56 с развитием лейкостаза, одного из проявлений гиперлейкоцитоза, у пациентов с миеломоноцитарными вариантами ОМЛ [23]. Таким образом, ассоциация гиперлейкоцитоза, М4- и М5-морфологических вариантов ОМЛ и ЭМП описана в литературе, имеет патогенетическое обоснование и нашла отражение в нашем исследовании.

Еще один возможный механизм развития ЭМП при ОМЛ – «ускользание» бластных клеток от иммунологического контроля и воздействия системной

химиотерапии. Действительно, очаги ЭМП, особенно при рецидивах после ТГСК, в большом проценте случаев локализируются в так называемых забарьерных органах – ЦНС и репродуктивной системе [24, 25]. Эти наблюдения позволяют предположить, что пациенты с инициальным ЭМП будут иметь более высокий риск развития рецидивов, так как лейкоэмические клетки в экстрамедуллярных очагах, возможно, являются более устойчивыми к химиотерапии вследствие протективного воздействия локального клеточного микроокружения. В нашем исследовании частота рецидивов в группах пациентов с ЭМП и без него значимо не различалась и составила ~30 %, однако у пациентов с комбинированным поражением ЦНС + МС риск развития комбинированного/изолированного экстрамедуллярного рецидива был выше по сравнению с пациентами без инициального ЭМП, что соответствует данным литературы о предрасположенности пациентов с МС к экстрамедуллярным рецидивам [26]. Инициальный нейрорлейкоз в ряде исследований также связывался с повышением риска развития ЦНС-рецидивов у пациентов с ОМЛ [9]. Мы не обнаружили различий в частоте возникновения рецидивов с вовлечением ЦНС между группами без ЭМП и с ЭМП ЦНС, возможно, из-за ограниченного количества наблюдений.

Интересные результаты, согласующиеся с данными литературы, были получены нами при анализе цитогенетических характеристик и выживаемости пациентов с поражением ЦНС. Вовлечение ЦНС в нашем исследовании коррелировало с таким благоприятным цитогенетическим фактором прогноза, как *inv(16)*, а ОВ пациентов с нейрорлейкозом (без сопутствующих МС) оказалась даже несколько выше по сравнению с таковой у пациентов без ЭМП. Таким образом, наш анализ подтверждает отсутствие отрицательного влияния инициального нейрорлейкоза на прогноз при условии проведения адекватной химио- и лучевой терапии.

Кроме этого, в литературе имеются данные о том, что поражение орбиты чаще выявляется у пациентов с *t(8;21)*, М2-вариантом ОМЛ и имеет относительно благоприятный прогноз, тогда как поражение кожи ассоциировано с более агрессивным течением заболевания и чаще встречается у детей раннего возраста с М4-, М5-вариантами ОМЛ и перестройками гена

KMT2A (MLL) [13–15]. Мы обнаружили сходные паттерны в нашей когорте, однако в связи с небольшим числом пациентов в каждой из подгрупп значимость наших наблюдений ограничена.

На сегодняшний день не существует рандомизированных клинических исследований, посвященных оптимальной тактике лечения пациентов с ОМЛ и ЭМП. В протоколе ОМЛ-ММ-2006 наличие МС не является критерием группы высокого риска. Однако существует предположение о том, что аллоТГСК способна нивелировать неблагоприятное прогностическое значение МС благодаря более агрессивным химиотерапевтическим курсам в составе кондиционирования, а также дополнительному эффекту «трансплантат против лейкемии». Так, увеличение выживаемости при применении ТГСК было продемонстрировано в 2 ретроспективных исследованиях с участием взрослых пациентов с ОМЛ и МС [17, 27]. В работах Н. Shimizu и соавт. и S.D. Goyal и соавт. на крупных когортах пациентов наличие МС инициально не оказывало влияния на выживаемость после аллоТГСК [28, 29]. Однако в нашем исследовании мы не нашли подтверждения преимуществ применения ТГСК при сопутствующих ОМЛ МС. Интересно, что выживаемость пациентов с МС после ТГСК снижалась в основном за счет прогрессирования заболевания ввиду развития костномозговых рецидивов. Таким образом, вопрос об оптимальной тактике и роли ТГСК в лечении пациентов с МС, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Пациенты с МС в нашем исследовании имели худшие показатели 5-летней ОВ и БСВ по сравнению с детьми без ЭМП, причем проведение аллоТГСК в 1-й ремиссии не улучшало показатели выживаемости. Среди пациентов с МС дети с сопутствующим поражением ЦНС имели достоверно более высокий риск смерти на этапе индукции ремиссии и характеризовались меньшим возрастом, более высоким уровнем лейкоцитов и большей медианой гепатоспленомегалии на момент установления диагноза. Нейрорлейкоз как единственное ЭМП не являлся неблагоприятным прогностическим фактором в нашей когорте пациентов с ОМЛ и чаще ассоциировался с *inv(16)*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Støve H.K., Sandahl J.D., Abrahamsson J. et al. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: a population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):10.1002/pbc. DOI: 10.1002/pbc.26520.
2. Bisschop M.M., Revesz T., Bierings M. et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2001;15(1):46–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2401971.
3. Samborska M., Derwich K., Skalska-Sadowska J. et al. Myeloid sarcoma in children – diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016;20(6):444–8. DOI: 10.5114/wo.2016.65602.
4. Pileri S.A., Orazi A., Falini B. Myeloid sarcoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edn.). IARC: Lyon, 2017.
5. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14):3785–93. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229.

6. Kobayashi R., Tawa A., Hanada R. et al. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:393–8. DOI: 10.1002/pbc.20824.
7. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3):414–20. DOI: 10.1002/pbc.22511.
8. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X. et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003;17(11):2090–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403131. Erratum in: *Leukemia* 2004;18(1):187.
9. Felix A., Leblanc T., Petit A. et al. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement in children: experience from the french protocol analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):43–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001034.
10. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C. et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997;15(2):466–75. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.466.
11. Yamauchi K., Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94(6):1739–46. DOI: 10.1002/cncr.10399.
12. Movassaghian M., Brunner A.M., Blonquist T.M. et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1698–703. DOI: 10.3109/10428194.2014.963080.
13. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(4):519–24. DOI: 10.1002/pbc.23201.
14. Dusenbery K.E., Howells W.B., Arthur D.C. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:760–8. DOI: 10.1097/00043426-200310000-00004.
15. Hurley M.Y., Ghahramani G.K., Frisch S. et al. Cutaneous myeloid sarcoma: natural history and biology of an uncommon manifestation of acute myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol* 2013;93:319–24. DOI: 10.2340/00015555-1458.
16. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. et al. Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol* 2013;40(12):996–1005. DOI: 10.1111/cup.12231.
17. Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C. et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2007;21(2):340–50. DOI: 10.1038/sj.leu.2404491.
18. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4384–93. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.191.
19. Калинина И.И., Захаров Н.В., Венёв Д.А. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(1):9–17. [Kalinina I.I., Zakharov N.V., Venev D.A. et al. The results of treatment in children with AML and initial hyperleucocytosis according to the AML-MM-2006 Protocol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(1):9–17. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-9-17.
20. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J., Dawson N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1800–16. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800.
21. Chang H., Brandwein J., Yi Q.L. et al. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004;28(10):1007–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.006.
22. Reuss-Borst M.A., Klein G., Waller H.D., Müller C.A. Differential expression of adhesion molecules in acute leukemia. *Leukemia* 1995;9(5):869–74.
23. Novotny J.R., Muller-Beissenhirtz H., Herget-Rosenthal S. et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74(6):501–10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00421.x.
24. Evans A.E., Gilbert E.S., Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children (Children's Cancer Study Group A). *Cancer* 1970;26(2):404–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<404::aid-cncr2820260222>3.0.co;2-i.
25. Szomor A., Passweg J.R., Tichelli A. et al. Myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome relapsing as granulocytic sarcoma (chloroma) after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1997;75(5):239–41. DOI: 10.1007/s002770050350.
26. Michel G., Boulad F., Small T.N. et al. Risk of extramedullary relapse following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(2):107–12. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700857.
27. Chevallier P., Mohty M., Lioure B. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4940–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6315.
28. Shimizu H., Saitoh T., Tanaka M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma. *Leukemia* 2012;26(12):2469–73. DOI: 10.1038/leu.2012.156.
29. Goyal S.D., Zhang M.J., Wang H.L. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for AML: no impact of pre-transplant extramedullary disease on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1057–62. DOI: 10.1038/bmt.2015.82.

Вклад авторов

А.К. Игнатова, И.И. Калинина: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Венёв, Т.Ю. Салимова, Д.А. Евсеев, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, В.Е. Матвеев, У.Н. Петрова, К.С. Антонова, Д.Д. Байдильдина: сбор и анализ данных;

М.Э. Дубровная, Т.В. Конюхова, Ю.В. Ольшанская, Д.С. Абрамов: предоставление материалов для исследования;

М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан: научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

A.K. Ignatova, I.I. Kalinina: study design, statistical analysis, data analysis and interpretation, article writing, reviewing of publications on the article's topic; D.A. Venev, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, V.E. Matveev, U.N. Petrova, K.S. Antonova, D.D. Baydildina: data collection and analysis;

M.E. Dubrovnaaya, T.V. Konyukhova, Yu.V. Olshanskaya, D.S. Abramov: provision of research materials;
M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan: scientific editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Игнатова / A.K. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-2968-4499>
И.И. Калинина / I.I. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Д.А. Венёв / D.A. Venev: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
Т.Ю. Салимова / T.Yu. Salimova: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Д.А. Евсеев / D.A. Evseev: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>
О.В. Горонкова / O.V. Goronkova: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>
В.Е. Матвеев / V.E. Matveev: <https://orcid.org/0000-0002-8709-5238>
У.Н. Петрова / U.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Д.Д. Байдильдина / D.D. Baydildina: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
М.Э. Дубровная / M.E. Dubrovnaaya: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Ю.В. Ольшанская / Yu.V. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
М.А. Масчан / M.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Г.А. Новичкова / G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
А.А. Масчан / A.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

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 детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-23-30



Характеристика длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы)

Ю.А. Кондратьева, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Юлия Алексеевна Кондратьева jul.kondrateva44@yandex.ru

Теломеры представляют собой белковые структуры, которые регулируют процесс клеточного старения и играют роль защитного «колпачка» на концевых участках хромосом. Теломеры ядродержащих клеток в течение жизни подвергаются постоянному укорочению в результате множественных циклов репликации ДНК. Фермент, обеспечивающий достраивание недостающих теломерных повторов на концах хромосом, носит название «теломеразы». Однако восстановление критически коротких теломер с помощью теломеразы или рекомбинации в соматических клетках ограничено в результате наличия большого скопления незакрытых теломер, вследствие чего запускается апоптоз. Гибель стволовых клеток из-за истощения теломер обеспечивает отбор аномальных клеток, в которых злокачественному прогрессированию способствует нестабильность генома. При канцерогенезе клетки приобретают механизмы поддержания теломер, для того чтобы избежать запрограммированной смерти. Кроме этого, опухолевые клетки способны поддерживать ДНК теломеры, противодействуя ее укорочению и преждевременной гибели. Активация механизмов поддержания длины теломер является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний. В современном мире повышается интерес к изучению биологических характеристик теломер. Разработка новых методик измерения длины теломер обеспечила выполнение многочисленных исследований, позволяющих понять наличие взаимосвязи между длиной теломер ядродержащих клеток человека и онкологическими заболеваниями. Возможно, поддержание длины теломер окажется важным шагом, определяющим течение и прогноз заболевания. Цель обзора – представить анализ опубликованных сведений о роли и значении длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: теломеры, длина теломер, теломеразы, онкогематология, прогностический параметр, выживаемость

Для цитирования: Кондратьева Ю.А., Менделеева Л.П. Характеристика длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(1):23–30.

Characteristics of telomere length in patients with hematological diseases (literature review)

Yu. A. Kondratieva, L. P. Mendeleeva

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

Contacts: Yuliya Alekseevna Kondratieva jul.kondrateva44@yandex.ru

Telomeres are protein structures that regulate the process of cellular aging and play the role of a protective “cap” on the end sections of chromosomes. The telomeres of nucleated cells undergo permanent shortening during their lifetime as a result of multiple cycles of DNA replication. The enzyme that provides completion of the missing telomeric repeats at the ends of chromosomes is called “telomerase”. However, recovery of critically short telomeres by telomerase or recombination in somatic cells is limited due to the presence of a large accumulation of unclosed telomeres, which triggers apoptosis. The death of stem cells due to telomere depletion ensures the selection of abnormal cells in which the genome instability contributes to malignant progression. During carcinogenesis, cells acquire mechanisms for maintaining telomeres in order to avoid programmed death. In addition, tumor cells are able to support the telomere’s DNA, counteracting its shortening and premature death. Activation of telomere length maintenance mechanisms is a hallmark of most types of cancers. In the modern world, there is an increasing interest in studying the biological characteristics of telomeres. The development of new methods for measuring telomere length has provided numerous studies to understand the relationship between telomere length of human nucleated cells and cancer. Perhaps maintaining telomere length will be an important step, determining the course and prognosis of the disease. The purpose of this review is to provide an analysis of published data of the role and significance of telomere length in patients with hematological malignancies.

Key words: telomeres, telomere length, telomerase, oncohematology, prognostic parameter, survival

For citation: Kondratieva Yu.A., Mendeleeva L.P. Characteristics of telomere length in patients with hematological diseases (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):23–30. (In Russ.).

Введение

Теломеры – специализированные белковые структуры, располагающиеся на обоих концах каждой хромосомы и защищающие геном от нуклеолитической деградации, патологической рекомбинации, репарации и межхромосомного слияния [1]. Теломеры ядродержащих клеток состоят из одинаково повторяющихся нуклеотидных последовательностей (TTAGGG) и имеют длину от 5 до 15 килобаз (кб) [2]. При нормальном клеточном цикле небольшая часть теломерной ДНК с каждым делением клетки теряется. Когда длина теломер (ДТ) достигает своего критического предела, клетка подвергается старению и апоптозу. Восстановление теломер осуществляется ферментом теломеразой, которая путем синтеза новой теломерной ДНК компенсирует короткие теломеры. Теломераза состоит из 2 компонентов: обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и теломеразной РНК (TERC). Белки шелтеринового комплекса предотвращают слияние концов хромосом, регулируют доступ теломеразы к теломерам, а также способствуют добавлению нуклеотидных повторов к теломерам [3]. У человека ежегодная потеря ДТ составляет от 20 до 60 кб. Даже самые незначительные факторы (пол, физическая активность, курение, индекс массы тела, потребление алкоголя, заместительная гормональная терапия, питание, хроническое воспаление, стресс) [4–6] могут влиять на содержание и функцию теломеразы, а следовательно, на ДТ, что, в свою очередь, повышает риск возникновения того или иного заболевания. Таким образом, ДТ может служить «биологическими часами» для определения продолжительности жизни клетки.

В многочисленных публикациях представлены сведения о существующей взаимосвязи между возникновением различных заболеваний и наличием либо очень коротких, либо длинных теломер. Тяжелые наследственные заболевания, протекающие с нарушением ДТ, носят название «теломерный синдром» и могут проявляться с младенчества и до старости. Тяжелые формы «короткого теломерного синдрома» у младенцев и детей поражают преимущественно активно пролиферирующие ткани (кровотворную ткань, иммунную систему, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта) [7, 8], а у взрослых практически в 90 % случаев проявляются как идиопатический легочный фиброз или другие заболевания легких [9]. Развитие онкологических заболеваний при наличии короткой ДТ встречается редко (приблизительно у 10–15 % пациентов). При этом онкогематологическая патология представлена в большинстве случаев миелодиспластическим синдромом (МДС).

В то же время в некоторых зарубежных исследованиях указывается на высокий риск развития онкологических заболеваний в случае значительного увеличения ДТ. Так, в исследовании L. Rode и соавт., включившем более 95 тыс. человек, было установлено, что выявление длинных теломер ассоциировано с повышенным риском развития рака, особенно меланомы и глиомы [10]. Аналогичные результаты были получены F.S. Hosnijeh и соавт. при обследовании пациентов с В-клеточной лимфомой [11].

В качестве одного из объяснений значения ДТ в развитии злокачественных онкологических заболеваний было представлено предположение, что значительное увеличение ДТ способствует активной клеточной пролиферации, задерживая клеточное старение и апоптоз, что, в свою очередь, позволяет накапливать многочисленные генетические aberrации. Кроме этого, первоначальное удлинение теломер, возможно, вызвано дефектной обрезкой теломер, во время эмбриогенеза, что приводит к несбалансированной активности теломеразы и чрезмерному удлинению теломер. Эта генетическая предрасположенность может способствовать поддержанию увеличенной ДТ и представлять собой преимущество выживания злокачественных клеток [12].

В современной биологической и медицинской практике ДТ в соматических клетках, рассматриваемая как показатель старения клетки, активности, пролиферации или апоптоза, представляется одним из важных функциональных показателей. По состоянию теломер пытаются определить риск развития злокачественных новообразований и эффективность проводимого лечения. Изучению влияния ДТ на частоту возникновения и характер течения онкогематологических заболеваний посвящены некоторые современные публикации.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – заболевание, представленное клоном клеток с фенотипом зрелых В-лимфоцитов, характеризуется накоплением популяции опухолевых лимфоцитов преимущественно в костном мозге, крови, лимфатических узлах, печени и селезенке [13]. Оценка ДТ в лейкоцитах, а также активность теломеразы были исследованы в качестве биомаркера у пациентов с ХЛЛ. В работе J. Ojha и соавт. продемонстрировано, что более короткая ДТ лейкоцитов была обнаружена у больных с более агрессивным течением ХЛЛ [14, 15]. В недавнем метаанализе R. Adam и соавт. изучали взаимосвязь общей выживаемости и ДТ у 2357 пациентов с ХЛЛ. В результате было показано, что лучший ответ на терапию и высокие

показатели выживаемости наблюдались у пациентов с более длинными теломерами [16].

Хромосомные aberrации являются важным прогностическим фактором течения и исхода заболевания у пациентов с ХЛЛ. Имеется взаимосвязь цитогенетических aberrаций и ДТ при ХЛЛ. Группа исследователей во главе с К. Томау провела сравнительную оценку параметров ДТ в зависимости от наличия хромосомных нарушений. Оказалось, что достоверных различий ДТ у пациентов с наличием или отсутствием сложных цитогенетических аномалий выявить не удалось. Однако у больных со сложным кариотипом средняя ДТ была значительно короче по сравнению с таковой в группе доноров ($p < 0,05$) [17]. В другом исследовании изучалась ДТ у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ, получавших лечение алемтузумабом ($n = 110$). В 84,4 % случаев была выявлена делеция 17p. При этом ДТ у больных с указанной хромосомной aberrацией оказалась значительно короче, чем у здоровых лиц [18].

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональный миелолипролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках. Особенностью ХМЛ является наличие специфического маркера в опухолевых клетках – транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$, так называемой филадельфийской (Ph) хромосомы. Эта транслокация генерирует химерный ген, кодирующий онкогенный гибридный белок BCR-ABL. Теломеры играют важную роль в течении ХМЛ. Во многих работах показано, что ДТ в опухолевых клетках у пациентов с ХМЛ короче, чем в лейкоцитах периферической крови здоровых лиц [19]. Кроме этого, дальнейшее укорочение ДТ выявляется при прогрессировании заболевания [20].

Предполагается, что высокая скорость пролиферации лейкозных клеток – главная движущая сила укорочения теломер. BCR-ABL также может влиять на укорочение теломер в соответствии с фазой ХМЛ. Высокоактивная тирозинкиназа может генерировать активные формы кислорода, которые приводят к окислительному повреждению и укорочению теломер [21]. Наконец, раскрытие теломер путем разрушения защитного белкового комплекса (шелтерина), который изменяется в процессе эволюции ХМЛ, может быть еще одной причиной укорочения теломер [22].

G. Саосси и соавт. провели исследование ДТ у 32 пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Все больные достигли полного молекулярного ответа. Терапия ИТК у них была завершена. Однако у 41 % пациентов был констатирован рецидив заболевания. Повторное достижение полного молекулярного ответа в данной группе зафиксировано после возобновления лечения ИТК. ДТ у всех пациентов измеряли после прекраще-

ния лечения ИТК. В результате проведенного анализа ДТ больных ХМЛ была короче по сравнению с таковой в группе доноров. В то же время было отмечено, что ДТ больных ХМЛ, достигших 2-й ремиссии заболевания, была достоверно больше по сравнению с таковой у остальных пациентов ($p = 0,01$). Представленное авторами объяснение состояло в том, что покоящимся стволовым клеткам при ХМЛ, несущим более длинные теломеры, каким-то образом удалось избежать механизмов старения и поддержать пролиферативный потенциал даже после прекращения лечения ИТК. Это исследование явилось одним из первых, предполагавших, что пациенты с ХМЛ с заведомо большей ДТ чаще подвержены развитию рецидивов после завершения лечения ИТК. Несмотря на полученные результаты, данную гипотезу необходимо подтвердить дальнейшей оценкой ДТ на разных этапах лечения [19, 23].

Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенное злокачественное заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией и нарушенной дифференцировкой миелоидных клеток. Для более чем половины пациентов с ОМЛ характерен аномальный кариотип: приблизительно в 70 % случаев выявляется $t(8;21)$ и в 40 % – $inv(16)$ [24]. В опубликованных статьях встречаются сведения о том, что для ОМЛ со сложными цитогенетическими нарушениями характерна более короткая ДТ [25]. J. M. Watts и соавт. изучали влияние ДТ на клиническое течение ОМЛ у 67 пациентов. При обследовании пациентов через 6 мес после лечения лучшие показатели выживаемости были отмечены у больных ОМЛ с большей ДТ. Кроме этого, было обнаружено, что у пациентов с наличием мутаций генов *FLT3-ITD* в дебюте заболевания выявлялась более короткая ДТ, тогда как у больных с мутациями генов *IDH1* и *IDH2* – наоборот. Авторы указывают на значимую роль ДТ как прогностического биомаркера для ОМЛ, а также возможность определения генетически наиболее уязвимых групп пациентов [26]. В исследовании R. V. Gerbing и соавт. у 97 пациентов с ОМЛ на момент установки диагноза до начала лечения исследовали ДТ. У больных с выявленной укороченной ДТ в дебюте заболевания было отмечено более медленное восстановление нейтрофилов периферической крови после проведенной индукционной химиотерапии [27].

Немаловажная роль ДТ была обнаружена и при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В работе R. P. de Latouf и соавт. измеряли ДТ при диагностике у 178 пациентов с ОМЛ. Всем больным после предтрансплантационного кондиционирования в миелоаблативном режиме выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимых доноров. Исследователями показано, что наименьшая летальность

после трансплантации отмечена в группе больных с большей ДТ в дебюте заболевания [28].

Длина теломер в мононуклеарных клетках костного мозга является непостоянной величиной и изменяется от момента установления диагноза до достижения ремиссии заболевания и/или развития рецидива. Отмечена закономерность изменения ДТ у пациентов с ОМЛ на разных этапах лечения. В исследование были включены 233 пациента с ОМЛ, которым на разных этапах лечения измеряли ДТ в мононуклеарных клетках костного мозга. У 112 больных после проведенной химиотерапии была достигнута ремиссия заболевания, у 58 пациентов зафиксировано развитие рецидива. При измерении ДТ в мононуклеарных клетках костного мозга на разных этапах лечения было обнаружено, что ДТ оказалась одинаковой в дебюте заболевания и при развитии рецидива, в то время как при достижении ремиссии заболевания ДТ увеличивалась [29].

Аналогичную закономерность отметили М. Valjevic и соавт., которые оценивали ДТ у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). В исследование была включена когорта из 187 пациентов с ОПЛ. ДТ, измеренная в мононуклеарных клетках крови или костного мозга при установлении диагноза, была значительно короче у пациентов с ОПЛ по сравнению с таковой у доноров. При этом у пациентов с наименьшей величиной ДТ был выявлен более высокий риск развития рецидива. У пациентов, достигших полной ремиссии, было отмечено увеличение ДТ, причем показатели ДТ в период ремиссии превышали исходные в среднем на 2,0 кб. Таким образом, ДТ в какой-то степени может рассматриваться в качестве предиктора течения и исхода заболевания при ОПЛ [30].

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром — клональное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неэффективным гемопоэзом, в основе которого лежит ускоренный апоптоз. Примерно у половины пациентов обнаруживаются клональные хромосомные aberrации, а в 14 % всех случаев МДС выявляется сложный кариотип [31]. Изменения в кариотипе, которые сопровождаются укорочением теломер, являются частью течения МДС и в основном связаны с прогрессированием заболевания и трансформацией в ОМЛ. Следовательно, проспективный мониторинг ДТ при течении МДС может иметь клиническое значение для раннего выявления признаков прогрессирования заболевания [32]. В исследовании К. Lange и соавт. у пациентов с МДС ДТ в дебюте заболевания была короче по сравнению с таковой у здоровых лиц. При этом ДТ у пациентов с МДС с изолированной моносомией 7 была больше, чем у пациентов с нормальным кариотипом [33].

Изменение ДТ приводит к геномным перестройкам, которые могут способствовать трансформации МДС. В работе J. Williams и соавт. провели сравнитель-

ную характеристику ДТ костного мозга у пациентов с МДС и ОМЛ в дебюте заболеваний. Несмотря на то что пациенты с МДС были старше (медиана возраста 68 (21–86) лет), чем пациенты с ОМЛ (медиана возраста 56 (17–80) лет), ДТ при МДС была значительно больше по сравнению с таковой при ОМЛ ($p < 0,0001$). Таким образом, наличие коротких дисфункциональных теломер может приводить к нестабильности генома и клональной эволюции, что, в свою очередь, влечет за собой прогностически неблагоприятный исход заболевания [34].

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома (НХЛ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, которые возникают из 2 различных типов лимфоцитов (В- или Т-лимфоцитов) на разных этапах их дифференцировки и характеризуются различным клиническим течением от индолентной формы фолликулярной лимфомы (ФЛ) до более агрессивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) и лимфомы Беркитта [35].

В многочисленных публикациях, посвященных исследованию ДТ у больных НХЛ, представлены весьма противоречивые результаты.

В работе А. S. H. Cottliar и соавт. была проанализирована ДТ в клетках костного мозга и лимфатических узлов 53 пациентов с НХЛ: 44 — с ФЛ, 9 — с ДБККЛ, трансформировавшейся из ФЛ. В качестве контроля использовали периферическую кровь 12 здоровых доноров. У пациентов с НХЛ было выявлено статистически достоверное укорочение теломер по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, авторы отметили, что у больных ДБККЛ ДТ была значимо короче по сравнению с таковой у больных с первичной ФЛ ($p = 0,047$). Таким образом, несмотря на небольшое число пациентов с ДБККЛ, включенных в исследование, удалось показать, что для данной категории больных характерна самая короткая ДТ. Это позволяет предположить, что укорочение ДТ отражает изменение, связанное с прогрессированием ФЛ и трансформацией в лимфому большей степени злокачественности [36].

В то же время в проведенном Q. Lan и соавт. проспективном исследовании, включившем 107 больных НХЛ и 107 доноров, было продемонстрировано, что ДТ у пациентов с НХЛ была значимо больше по сравнению с таковой у доноров ($p = 0,0017$) [37]. Еще в одном масштабном исследовании, проведенном Европейским проспективным исследованием рака и питания (EPIC), также предоставлены результаты, подтверждающие факт, что более длинные теломеры ассоциированы с более высоким риском развития В-клеточной лимфомы, особенно ДБККЛ и ФЛ. Исследование включило 464 донора и столько же пациентов с лимфопролиферативным заболеванием, среди которых у 414 пациентов была диагностирована В-клеточная лимфома. Среди них у 73 больных — ФЛ, у 60 — ДБККЛ. ДТ была значительно больше в случаях В-клеточной лимфомы

по сравнению с ДТ у доноров. При этом отмечено, что у пациентов с ФЛ и ДБККЛ ДТ была больше, чем у больных с другими подтипами В-клеточной лимфомы [11]. Следовательно, при генетической способности сохранять определенную длину теломер возможен рост и пролиферация клеток, которые могут увеличивать канцерогенный потенциал.

Немецкими исследователями во главе с В.М.С. Жебагај проанализирована ДТ у 73 пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) в дебюте заболевания. При этом в 51 случае изучались клетки лимфатических узлов, в 22 – клетки периферической крови. Одновременно в исследование были включены 55 больных ХЛЛ. Образцы периферической крови от здоровых доноров (медиана возраста 56 (46–68) лет) были проанализированы в качестве контроля. Оказалось, что ДТ при МКЛ и ХЛЛ была значительно короче, чем у группы контроля. Кроме этого, не обнаружена связь ДТ с наличием или отсутствием мутации TP53 в случаях с МКЛ, тогда как при ХЛЛ наличие мутации TP53 четко ассоциировалось с более короткими теломерами. При МКЛ сравнение биологического материала, взятого из лимфатических узлов и периферической крови, не выявило достоверных различий в ДТ. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с МКЛ ДТ была связана с биологическими характеристиками заболевания, патогенетическими механизмами и течением заболевания [38].

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – группа заболеваний лимфоидной ткани, включающая классическую ЛХ и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая ЛХ – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского–Рида–Штернберга и Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула. Они составляют около 1 % от массы всей опухолевой ткани, состоящей из реактивных, неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов [39]. Вероятно, из-за небольшого количества опухолевых клеток при ЛХ оценка ДТ проводится достаточно редко.

В исследовании R. M'kacheг и соавт. изучали ДТ больных ЛХ в 3 группах: в дебюте заболевания ($n = 73$), после проведенной химиотерапии и развития второй опухоли ($n = 28$), после лечения в длительно (более 5 лет) сохраняющейся ремиссии ($n = 18$). В качестве контроля выступали 30 здоровых доноров и 70 пациентов с недавно диагностированной солидной опухолью. ДТ у пациентов с ЛХ во всех представленных группах была более короткая по сравнению с таковой в группе контроля (8,3 кб против 11,7 кб). При этом в группе больных ЛХ со второй опухолью наблюдалась самая короткая ДТ [40].

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) – клональное В-клеточное новообразование, характеризующееся инфильт-

рацией костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличием моноклонального белка в сыворотке и/или моче. ММ возникает в результате поэтапного процесса опухолевой трансформации с накоплением прогрессирующих генетических событий, которые способствуют пролиферативным преимуществам и расширению клона мутантных клеток [41]. В многочисленных молекулярно-цитологических исследованиях подтверждена важная роль генетических факторов в патогенезе ММ [42]. Наличие чувствительных биомаркеров раннего выявления опухолевого процесса, возможно, в будущем сможет предоставить ценную информацию при изучении ММ. На сегодняшний день к одному из таких параметров следует отнести анализ ДТ.

Впервые в литературе высокая значимость различной ДТ и ее влияние на течение заболевания у пациентов с ММ были описаны в 2003 г. K.D. Wu и соавт. изучали ДТ в плазматических клетках костного мозга у 115 больных ММ и 7 здоровых доноров. Результаты показали наличие более коротких теломер в плазматических клетках у большинства пациентов с ММ по сравнению с донорами, однако у 7 пациентов наблюдались необычно длинные теломеры (10,8–15,0 кб). В отличие от плазматических клеток больных ММ ДТ в плазматических клетках доноров находилась в диапазоне от 9,6 до 11,3 кб. Несмотря на то что средний возраст доноров был намного меньше больных миеломой, при повторном сравнении биологического материала пациентов с ММ и доноров сопоставимого возраста ДТ в плазматических клетках при ММ была короче ($p < 0,01$). Кроме этого, ДТ измеряли в сепарированных гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови у 48 больных с ММ. Авторы отметили, что ДТ в плазматических клетках костного мозга была значительно короче, чем ДТ в гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови одного и того же пациента с ММ ($p < 0,001$). При этом различий в ДТ гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ММ и доноров не выявлено [43].

В том же 2003 г. A. Cottliar и соавт. оценили изменение ДТ пунктата костного мозга у 31 пациента с ММ на разных этапах течения заболевания: 12 – в дебюте, 11 – при рецидиве, 8 – при достижении полной и частичной ремиссии заболевания. Группу контроля составили 7 здоровых доноров. Измерение ДТ проводилось с помощью анализа концевых рестрикционных фрагментов (TRF). Отмечено, что ДТ у всех пациентов с миеломой была меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, статистический анализ показал значительное укорочение ДТ в дебюте и при рецидиве ММ по сравнению с группой контроля. Также у больных в дебюте и при рецидиве заболевания зафиксирована более короткая ДТ по сравнению с группой пациентов, достигших ремиссии заболевания. При этом различий в ДТ у больных в ремиссии ММ и доноров не получено [44].

Эти два независимых исследования положили начало активному изучению ДТ на разных этапах течения ММ.

Длина теломер оценивалась у 34 больных ММ, у 33 пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения и у 30 доноров. По данным проведенного анализа, исследователи отметили, что у пациентов с миеломой и моноклональной гаммапатией неопределенного значения более короткая ДТ, чем у доноров ($p \leq 0,0005$). Средняя ДТ у доноров составила $8,16 \pm 0,17$ кб, у больных ММ – $6,38 \pm 0,40$ кб, у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения – $6,84 \pm 0,35$ кб. При этом существенных различий в ДТ между обеими патологиями не обнаружено [45].

Несмотря на введение новых терапевтических методов, у пациентов с ММ наблюдается гетерогенное клиническое течение с выживаемостью от нескольких месяцев до 10 лет и более. Поиск улучшенных инструментов для прогнозирования ММ является областью современных исследований. В настоящее время в целях стратификации риска ММ и рационального принятия клинического решения в качестве прогностического фактора часто используют классификацию ISS, которая оценивает концентрацию β_2 -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови.

В масштабном исследовании изучались образцы костного мозга у 134 пациентов с ММ в период с 1990 по 2005 г. при диагностике до начала лечения. В результате проведенного анализа исследователями отмечено, что у пациентов с III стадией по классификации ISS ДТ была короче по сравнению с таковой у больных с I и II стадиями. Кроме этого, общая выживаемость у пациентов с III стадией составила 14 мес против 95 мес у пациентов с I и II стадиями по ISS ($p < 0,0001$). Таким образом, классификация ISS в сочетании с результатами определения ДТ у больных миеломой, возможно, позволит предопределить значимый прогноз заболевания [46].

S. Aref и соавт. проведено аналогичное исследование, в котором у 50 пациентов с ММ и у 50 доноров изучали относительную ДТ. Авторы отметили, что средняя относительная ДТ у больных миеломой была больше по сравнению с таковой в группе доноров ($p = 0,001$). Для упрощения статистического расчета полученные числовые значения относительной ДТ всех пациентов и доноров были разделены на 3 подгруппы: $<0,5$; $0,5-1$ и >1 кб. В заключительном анализе констатировано,

что значимое число пациентов с ММ ($n = 21$) находилось в подгруппе с большей относительной ДТ ($>1,0$ кб), в то время как большинство доноров ($n = 28$) оказались в подгруппе с более короткой ДТ ($<0,5$ кб) ($p = 0,013$). Кроме этого, для больных миеломой III стадии по классификации Durie–Salmon была характерна самая короткая ДТ по сравнению с пациентами I и II стадий [47].

Заключение

Первоначальные представления значимости ДТ при онкологических заболеваниях были основаны на фундаментальных исследованиях животных моделей и клеточных линий. ДТ – один из новых маркеров, позволяющих прогнозировать возникновение злокачественных новообразований и их исходов, что крайне важно. В 2018 г. в России зарегистрировано более 3,7 млн случаев онкологических заболеваний, что составило 2,6 % населения страны. С появлением современных высокотехнологических исследовательских методик в настоящее время получена возможность более глубокого изучения и понимания роли ДТ в онкогематологии. Исследование теломер также важно для ранней и своевременной диагностики некоторых наследственно обусловленных заболеваний (врожденный дискератоз, синдромы преждевременного старения), а также целого ряда других заболеваний, включая гематологические. В публикациях, посвященных исследованию ДТ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, отмечено, что короткие теломеры – отражение низкой способности организма к восстановлению теломер, что настораживает в плане повышенного риска развития рака. Укорочение ДТ является молекулярной дисфункцией, которая предшествует и предрасполагает к злокачественной трансформации в гемопоэтической системе человека, способствуя хромосомной нестабильности. Изучение ДТ и ее изменения, возможно, в будущем позволит предопределить данный параметр как важный прогностический фактор при гематологических заболеваниях. Анализ ДТ на разных этапах лечения заболевания поможет представлению клинически значимой информации о течении и прогнозе заболевания. Нельзя исключить, что ДТ окажется оптимальным биомаркером, помогающим определить эффективность проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shammas M.A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):28. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1.
2. Samassekou O., Gadji M., Drouin R., Yan J. Sizing the ends: normal length of human telomeres. *Ann Anat* 2010;192(5):284–91. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.07.005.
3. Nandakumar J., Cech T.R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(2):69–82. DOI: 10.1038/nrm3505.
4. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest* 2013;123(3):996–1002. DOI: 10.1172/JCI66370.
5. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem* 2011;22(10):895–901. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.001.
6. Pusceddu I., Herrmann M., Kirsch S.H. et al. Prospective study of telomere length and LINE-1 methylation in peripheral blood cells: the role of B vitamins supplementation. *Eur J Nutr*

- 2016;55(5):1863–73.
DOI: 10.1007/s00394-015-1003-1.
7. Jonassaint N.L., Guo N., Califano J.A. et al. The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease. *Aging Cell* 2013;12(2):319–23. DOI: 10.1111/ace.12041.
 8. Glousker G., Touzot F., Revy P. et al. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal–Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *Br J Haematol* 2015;170(4):457–71. DOI: 10.1111/bjh.13442.
 9. Stanley S.E., Merck S.J., Armanios M. Telomerase and the genetics of emphysema susceptibility. Implications for pathogenesis paradigms and patient care. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(Suppl 5):S447–51. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-718AW.
 10. Rode L., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Long telomeres and cancer risk among 95 568 individuals from the general population. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1634–43. DOI: 10.1093/ije/dyw179.
 11. Hosnijeh F.S., Matullo G., Russo A. et al. Prediagnostic telomere length and risk of B-cell lymphoma – results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2014;135(12):2910–7. DOI: 10.1002/ijc.28934.
 12. McNally E.J., Luncsford P.J., Armanios M. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality. *J Clin Invest* 2019;129(9):3474–81. DOI: 10.1172/JCI120851.
 13. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2. М.: Практика, 2018. С. 1264. [Savchenko V.G. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Vol. 2. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1264. (In Russ.)].
 14. Ojha J., Codd V., Nelson C.P. et al. Genetic variation associated with longer telomere length increases risk of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(7):1043–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1329.
 15. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 2015;126(4):454–62. DOI: 10.1182/blood-2015-02-585059.
 16. Adam R., Díez-González L., Ocaña A. et al. Prognostic role of telomere length in malignancies: a meta-analysis and meta-regression. *Exp Mol Pathol* 2017;102(3):455–74. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.05.010.
 17. Thomay K., Fedder C., Hofmann W. et al. Telomere shortening, TP53 mutations and deletions in chronic lymphocytic leukemia result in increased chromosomal instability and breakpoint clustering in heterochromatic regions. *Ann Hematol* 2017;96(9):1493–500. DOI: 10.1007/s00277-017-3055-1.
 18. Steinbrecher D., Jebaraj B.M.C., Schneider C. et al. Telomere length in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: associations with disease characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma* 2018;59(7):1614–23. DOI: 10.1080/10428194.2017.1390236.
 19. Samassekou O., Ntwari A., Hébert J., Yan J. Individual telomere lengths in chronic myeloid leukemia. *Neoplasia* 2009;11(11):1146–54. DOI: 10.1593/neo.09836.
 20. Vasko T., Kaifia A., Stope M.B. et al. Telomeres and telomerase in hematopoietic dysfunction: prognostic implications and pharmacological interventions. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2267. DOI: 10.3390/ijms18112267.
 21. Keller G., Brassat U., Braig M. et al. Telomeres and telomerase in chronic myeloid leukaemia: impact for pathogenesis, disease progression and targeted therapy. *Hematol Oncol* 2009;27(3):123–9. DOI: 10.1002/hon.901.
 22. Samassekou O. Dynamic length changes of telomeres and their nuclear organization in chronic myeloid leukemia. *Cancers* 2013;5(3):1086–102. DOI: 10.3390/cancers5031086.
 23. Caocci G., Martino B., Greco M. et al. Killer immunoglobulin-like receptors can predict TKI treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol* 2015;43(12):1015–8.e1. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.08.004.
 24. Kuykendall A., Duployez N., Boissel N. et al. Acute myeloid leukemia: the good, the bad, and the ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:555–73. DOI: 10.1200/EDBK_199519.
 25. Hartmann U., Brummendorf T.H., Balabanov S. et al. Telomere length and hTERT expression in patients with acute myeloid leukemia correlates with chromosomal abnormalities. *Haematologica* 2005;90(3):307–16.
 26. Watts J.M., Dumitriu B., Hilden P. et al. Telomere length and associations with somatic mutations and clinical outcomes in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2016;49:62–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.07.013.
 27. Gerbing R.B., Alonzo T.A., Sung L. et al. Shorter remission telomere length predicts delayed neutrophil recovery after acute myeloid leukemia therapy: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3766–72. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9622.
 28. De Latour R.P., Calado R.T., Busson M. et al. Age-adjusted recipient pretransplantation telomere length and treatment-related mortality after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(16):3353–9. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403337.
 29. Warny M., Helby J., Sengeløv H. et al. Bone marrow mononuclear cell telomere length in acute myeloid leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2019;102(3):218–26. DOI: 10.1111/ejh.13196.
 30. Baljevic M., Dumitriu B., Lee J.W. et al. Telomere length recovery: a strong predictor of overall survival in acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 2016;136(4):210–8. DOI: 10.1159/000448160.
 31. Pedersen-Bjergaard J., Andersen M.K., Andersen M.T., Christiansen D.H. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2008;22(2):240–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2405078.
 32. Svenson U., Roos G. Telomere length as a biological marker in malignancy. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(4):317–23. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.01.017.
 33. Lange K., Holm L., Nielsen K.V. et al. Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(3):260–9. DOI: 10.1002/gcc.20737.
 34. Williams J., Heppel N.H., Britt-Compton B. et al. Telomere length is an independent prognostic marker in MDS but not in *de novo* AML. *Br J Haematol* 2017;178(2):240–9. DOI: 10.1111/bjh.14666.
 35. Chiu B.C.H., Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* 2015;165:1–25. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4_1.
 36. Cottliar A.S.H., Noriega M.F., Narbaitz M. et al. Association between telomere length and *BCL2* gene rearrangements in low- and high-grade non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;171(1):1–8. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.05.016.
 37. Lan Q., Cawthon R., Shen M. et al. A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7429–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0845.
 38. Jebaraj B.M.C., Kienle D., Lechel A. et al. Telomere length in mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121(7):1184–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452649.
 39. Пивник А.В., Шаркунов Н.Н. Лимфома Ходжкина. Медицинский совет 2013;5–6:92–7. [Pivnik A.V., Sharkunov N.N. Hodgkin’s lymphoma. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2013;5–6:92–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-92-97.
 40. M’kacher R., Bennaceur-Griscelli A., Girinsky T. et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin’s lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):465–71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.050.
 41. Bustoros M., Mouhieddine T.H., Detappe A., Ghobrial I.M. Established and novel prognostic biomarkers in multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:548–60. DOI: 10.1200/EDBK_175175.
 42. Amodio N., D’Aquila P., Passarino G. et al. Epigenetic modifications in multiple myeloma: recent advances on the role

- of DNA and histone methylation. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21(1):91–101. DOI: 10.1080/14728222.2016.1266339.
43. Wu K.D., Orme L.M., Shaughnessy J. Jr et al. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. *Blood* 2003;101(12):4982–9. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3451.
44. Cottliar A., Pedrazzini E., Corrado C. et al. Telomere shortening in patients with plasma cell disorders. *Eur J Haematol* 2003;71(5):334–40. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00157.x.
45. Panero J., Stella F., Schutz N. et al. Differential expression of non-shelterin genes associated with high telomerase levels and telomere shortening in plasma cell disorders. *PloS One* 2015;10(9):e0137972. DOI: 10.1371/journal.pone.0137972.
46. Hyatt S., Jones R.E., Heppel N.H. et al. Telomere length is a critical determinant for survival in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017;178(1):94–8. DOI: 10.1111/bjh.14643.
47. Aref S., Al Saeed A., El Menshawy N. et al. Prognostic relevance of telomere length and telomerase reverse transcriptase variant(rs2242652) on the multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal* 2020;34(4):e23133. DOI: 10.1002/jcla.23133.

Вклад авторов

Ю.А. Кондратьева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.П. Менделеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

Yu.A. Kondratieva: reviewing of publications on the article's topic, article writing;
L.P. Mendeleeva: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Кондратьева / Yu. A. Kondratieva: <https://orcid.org/0000-0002-9274-8029>
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.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-31-35



Атипичный гемолитический уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска: описание клинического случая

А.Ю. Смирнова, Ю.В. Диникина, А.А. Терешина, Е.П. Евсютина, М.Б. Белогурова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Анна Юрьевна Смирнова misha12_09@mail.ru

Атипичный гемолитический уремический синдром представляет собой редкое расстройство неконтролируемой активации комплемента различного генеза, характеризующееся развитием триадой симптомов, включающей анемию, тромбоцитопению и почечную недостаточность. Экстраренальные проявления наблюдаются у 20 % пациентов, большинство из них связаны с поражением центральной нервной системы. Эффективным методом лечения является экулизумаб.

В статье представлено описание клинического случая развития тяжелого течения атипичного гемолитического уремического синдрома у пациента 20 мес, получавшего иммунотерапию анти-GD2-антителами (динутуксимаб бета) по поводу нейробластомы высокого риска.

Ключевые слова: атипичный гемолитический уремический синдром, нейробластома, фактор риска, иммунотерапия

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Терешина А.А. и др. Атипичный гемолитический уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска: описание клинического случая. Онкогематология 2021;16(1):31–5.

Atypical hemolytic uremic syndrome in high-risk neuroblastoma patient: case report

A. Yu. Smirnova, Yu. V. Dinikina, A. A. Tereshina, E. P. Evsutina, M. B. Belogurova

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia

Contacts: Anna Yu'evna Smirnova misha12_09@mail.ru

Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare disorder uncontrolled complement activation, which is classically manifested by anemia, thrombocytopenia and renal failure. Extrarenal manifestations are observed in 20 % of patients, most of which are associated with damage of the central nervous system. Eculizumab is effective treatment option. The article describes a case report of the severe atypical hemolytic uremic syndrome in a 20 m. o. patient who received immunotherapy with anti-GD2 antibodies (dinutuximab beta) for a high-risk neuroblastoma.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, neuroblastoma, risk factor, immunotherapy

For citation: Smirnova A. Yu., Dinikina Yu. V., Tereshina A. A. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in high-risk neuroblastoma patient: case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):31–5. (In Russ.).

Введение

Тромботические микроангиопатии представляют собой группу расстройств, характеризующихся диссеминированным окклюзионным микрососудистым тромбозом, тромбоцитопенией и ишемическим повреждением органов, чаще всего почек. Гемолитический уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) входят в группу заболеваний тромботических микроангиопатий [1]. Для ГУС практически в 20 % случаев характерны экстра-

ренальные проявления, включая центральную нервную систему (ЦНС), сердце, легкие, печень, сосуды сетчатки, поджелудочную железу и желудочно-кишечный тракт [2, 3]. Патоморфологические особенности включают внутривисцеральные или системные микрососудистые тромбы с отеком эндотелия и микрососудистой обструкцией [4]. Более 90 % случаев приходится на типичный ГУС, опосредованный повреждающим эндотелий действием шига-токсина кишечной палочки (STEC – шига-токсин продуцирующая *Escherichia coli*).

Атипичный ГУС (аГУС) составляет 5–10 % случаев, имеет плохой прогноз и характеризуется чрезмерной активацией альтернативного пути комплемента, вызывая воспаление, активацию тромбоцитов и тромбоцитарную микроангиопатию [5, 6]. Дисфункция регуляции системы комплемента происходит вследствие приобретенных или генетических мутаций в генах, кодирующих белки комплемента (первичный аГУС). В 6–10 % случаев выявляются антитела к белкам комплемента. Другие случаи аГУС называются вторичными и вызваны лекарственными препаратами, онкологическими заболеваниями, беременностью, злокачественной гипертензией, неэнтеральными бактериальными и вирусными инфекциями [7, 8].

Клинический случай

У Пациента Л., 20 мес, в возрасте 3 мес диагностирована билатеральная нейробластома забрюшинного пространства (2 не связанных между собой образования по обе стороны от позвоночника: слева — внеорганные, интимно прилежащие к надпочечнику, справа — в структуре надпочечника) с метастазами в печени, стадии IVS, ¹²³I-метайодбензилгуанидин-негативная. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены амплификация гена *N-tus* и *delPr*. Пациент стратифицирован в группу высокого риска.

Пациенту проводилась терапия согласно протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (GPOH) NB 2017. Она включала удаление внеорганных забрюшинных образований слева (образование правого надпочечника полностью регрессировало после 2 курсов полихимиотерапии), 5 курсов индукционной полихимиотерапии N4/N5/N6 с достижением очень хорошей частичной ремиссии (6-й курс не проводился в связи с высокой токсичностью — длительное течение постцитостатической цитопении, тяжелая жизнеугрожающая интестинальная токсичность, обуславливающие значимое увеличение интервалов между курсами химиотерапии), высокодозную химиотерапию в режиме Treo/Mel с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). На фоне индукционной терапии, аутоТГСК наблюдались неоднократные эпизоды реактивации цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции с длительными тяжелыми тромбоцитопениями (III–IV степени) с ответом на терапию ганцикловиром, антителами класса IgG к ЦМВ. Полная ремиссия констатирована после этапа высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. В посттрансплантационном периоде до начала иммунотерапии больному было проведено 5 курсов дифференцирующей терапии изотретиноином.

Иммунотерапию проводили в декретированные сроки препаратом динутуксимаб бета в дозе 100 мг/м² на курс продленной круглосуточной инфузией в течение 10 дней на фоне стандартной анальгетической, десенсибилизирующей терапии. Осложнениями первых 2 курсов были болевой синдром, гипертермия, токсико-аллергический дерматит, умеренная гематологическая токсич-

ность (тромбоцитопения I степени, анемия II степени). Перед началом 3-го курса соматический статус пациента был удовлетворительным, без клинических и лабораторных признаков инфекции, сохранялась ремиссия по основному заболеванию. В течение первых 3 дней состояние пациента оставалось удовлетворительным, признаков инфекционных заболеваний, органной дисфункции не было. На 4–5-е сутки лечения было отмечено прогрессирующее ухудшение состояния: лихорадка, олигоанурия без реакции на пробу с фуросемидом, угнетение сознания до сопора, артериальная гипотония. Лабораторно диагностированы анемия III степени, тромбоцитопения IV степени, увеличение относительно нормальных значений уровней креатинина в 3,5 раза, мочевины в 3,5 раза, С-реактивного белка (СРБ) в 50 раз, непрямая гипербилирубинемия в 3 раза выше нормы, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Инфузия динутуксимаба, морфина была остановлена.

На фоне инфузионной терапии растворами кристаллоидов с коррекцией метаболического ацидоза и белково-электролитных нарушений 7,5 мл/кг/ч максимально, вазопрессорной и инотропной терапии (норадреналин в максимальной дозе 1,2 мкг/кг/мин, допамин 34 мкг/кг/мин), глюкокортикостероидов, трансфузии плазмы, применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия (меропенем, тигециклин) были зафиксированы увеличение темпа диуреза, повышение артериального давления с дальнейшей тенденцией к артериальной гипертензии, снижение уровня креатинина до 2,5 нормального значения. На следующие сутки были отмечены ухудшение состояния больного в виде нарастания дыхательной недостаточности, обусловленной развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что потребовало проведения искусственной вентиляции легких, появление периферических отеков, повторное снижение темпа диуреза, прогрессирующее угнетение сознания до комы II степени.

Лабораторно выявлены Кумбс-негативная гемолитическая анемия, рефрактерная к трансфузиям тромбоцитопения, лейкоцитоз, наличие шизоцитов в мазке крови, снижение уровней C3-, C4-компонентов комплемента, повышение относительно нормальных значений уровней лактатдегидрогеназы максимально в 25 раз, ферритина в 60 раз, креатинина в 2 раза, мочевины в 5 раз, СРБ в 70 раз, прокальцитонина в 200 раз, протеинурия, эритроцитурия. Уровни гаптоглобина и ADAMTS13 (металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда) находились в пределах референсных значений. По данным микробиологического исследования культуры крови имел место однократный высев *Acinetobacter baumannii* со среды обогащения из центрального венозного катетера (чувствительность к проводимой антибактериальной терапии сохранена). Культуры кала, мочи, бронхоальвеолярного лаважжа, повторные посевы крови были негативными. Методом полимеразной цепной реакции исключены вирусные инфекции. По данным визуализирующих методов исследования (рентгенографии

органов грудной клетки, компьютерной томографии головного мозга) диагностированы тотальный интерстициальный отек легких (ОРДС), диффузный отек вещества головного мозга с множественными зонами ишемии и геморрагического пропитывания.

С учетом клинико-лабораторной картины пациенту поставлен диагноз аГУС. Нельзя исключить многофакторный генез данного осложнения, прежде всего ассоциацию с использованием иммунотерапии динутуксимабом, возможную катетер-ассоциированную инфекцию кровотока. Лечение включало плазмообмен, гемофильтрацию, комбинированную противомикробную терапию, заместительные трансфузии гемокомпонентов, внутривенный IgG в дозе 2 г/кг продленной инфузией, глюкокортикостероиды.

Суммарно больному выполнено 3 сеанса плазмообмена, объем эксфузии плазмы за сеанс составил 1130–1450 мл. Плазмозамещение проводилось аферезной карантинизированной вирусинактивированной свежезамороженной плазмой в эквивалентном объеме, объем перфузии плазмы за сеанс — 1863–2040 мл, в качестве антикоагулянта использовался АСD-А; осложнений на фоне процедуры не отмечено. В качестве заместительной почечной терапии проведена продленная (в течение 43 ч) вено-венозная гемофильтрация с применением фильтра Ultraflux AVraed, скорость обмена 45–50 мл/кг/ч, доза диализа (spKT/V) 1,7, в качестве антикоагулянта использовался раствор гепарина с титрацией дозы в зависимости от значений активированного частичного тромбопластинового времени; осложнений на фоне процедуры не отмечено.

Введение экулизумаба выполнено на 5-е и 12-е сутки от манифестации симптомов в связи с неудовлетворительным временным эффектом от проводимой терапии. На фоне проводимого лечения достигнута умеренная положительная динамика в виде восстановления функции почек (нормализация темпа диуреза, уровней креатинина, мочевины), разрешения ОРДС, снижения уровней маркеров системного воспаления (СРБ, прокальцитонина), восстановления гемопоэза. Тем не менее сохранялась отрицательная динамика прогрессирующего отека головного мозга с геморрагическим компонентом.

Летальный исход наступил на 21-е сутки от начала 3-го курса иммунотерапии, непосредственной причиной смерти явилось вклинение на фоне диффузного отека и набухания головного мозга.

Обсуждение

Атипичный ГУС характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и нарушениями функции почек. Клинические особенности молниеносного аГУС/ТТП включают классическую пентаду микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопению, лихорадку, быстро прогрессирующую почечную недостаточность и неврологический дефицит. В некоторых случаях может быть подострое проявление с легкой тромбоцитопенией и постепенным ухудшением почечной функ-

ции [1]. Поражение легких с развитием ОРДС ЦНС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой летальных исходов [5, 9]. Почечная дисфункция наблюдается почти во всех случаях и проявляется повышением уровня креатинина в сыворотке и/или развитием гематурии. Отмечаются лабораторные проявления гемолиза, такие как снижение уровней гемоглобина, гаптоглобина, часто наблюдаются повышение уровней лактатдегидрогеназы и ретикулоцитов, непрямая гипербилирубинемия [5]. Идентификация шизоцитов в мазке периферической крови является патогномоничным маркером, но может быть документирована не во всех случаях [10]. Для ТТП характерно снижение уровня ADAMTS13 [10], что не было диагностировано у нашего пациента.

Нами представлен случай развития молниеносного аГУС с экстраренальными проявлениями (поражение ЦНС и легких), обусловивших неблагоприятный исход. Диагноз был установлен в соответствии с международными критериями.

Согласно данным литературы можно выделить ряд провоцирующих факторов развития аГУС: генетические причины, онкологические заболевания, использование некоторых лекарственных препаратов, трансплантация костного мозга/солидных органов, злокачественная гипертензия, беременность, системные заболевания, бактериальные, вирусные (ЦМВ, вирус герпеса 4-го типа, БК-вирус), грибковые инфекции (преимущественно инвазивный аспергиллез) [5, 7, 8, 10–14]. Наиболее часто определяются мутации в генах регуляторных белков комплемента, например *CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB*, *C3*, *DGKE*, *CHFR5* [11]. Дебют онкологических заболеваний может сопровождаться развитием тромботических микроангиопатий, что наиболее часто описано при аденокарциномах различных локализаций (желудок, молочная железа, предстательная железа, легкие), реже — при других вариантах рака, нейроэндокринных опухолях, гемобластозах [5]. Осложняться аГУС могут применение ряда химиопрепаратов (оксалиплатин, гемцитабин, митомицин С, цисплатин, 5-фторурацил, цитозин-арабинозид, алкалоиды барвинка розового, даунорубин и др.) [5, 12], трансплантация костного мозга, как аллогенная, так и аутологичная, при этом предрасполагающими причинами являются тотальное облучение тела, использование неродственного или гаплоидентичного донора, реакция «трансплантат против хозяина», применение ингибиторов кальциневрина [10], иммунотерапия (в том числе динутуксимаб) [13].

В представленном клиническом случае среди наиболее вероятных факторов риска, определивших развитие аГУС, явились иммунотерапия, вероятное течение инфекционного процесса, аутологичная трансплантация костного мозга в анамнезе, ЦМВ-инфекция, предшествующее использование цитостатических препаратов, вызывающих повреждение почечного эндотелия (цисплатин). Генетическое исследование в представленном случае не проводилось.

Несколько методов лечения, включая в первую очередь исключение провоцирующего фактора (отмена препарата, лечение инфекционного процесса), высокие дозы кортикостероидов, плазмообмен, антигипертензивные препараты, ритуксимаб, экулизумаб, используются при лечении вторичных аГУС с различными результатами [8, 15]. Плазмообмен и трансфузии плазмы являются стандартной терапией 1-й линии [6, 11]. Экулизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с комплементарным белком C5, ингибирует его расщепление и, таким образом, предотвращает образование терминального комплекса атаки комплемента C5b-9, тем самым восстанавливая регуляцию активности комплемента в крови. Согласно современным рекомендациям экулизумаб показан к использованию при течении аГУС как первичного, так и вторичного генеза [5, 7, 9, 11]. Однако при невозможности исключения ТТП, неидентифицированной мутации комплемента плазмообмен/трансфузии плазмы, начатые в течение 24 ч от дебюта симптомов, являются терапией спасения, позволяющей снизить частоту неблагоприятных исходов и рецидивов [16–18].

В представленном случае пациенту проводилась терапия аГУС с использованием кортикостероидов, плазмообмена, противомикробных препаратов, исключением всех провоцирующих факторов риска. В связи с достигаемым кратковременным эффектом от проводимой терапии выполнено 2-кратное введение экулизумаба. Несмотря на восстановление функции почек, гемопоэза, регрессию ОРДС, прогрессирующее поражение структур головного мозга привело к летальному исходу.

Заключение

Атипичный ГУС — редкое тяжелое состояние с высокой частотой летальных исходов при вовлечении в процесс головного мозга и легких. У пациентов с онкологическими заболеваниями существует целый ряд факторов, провоцирующих развитие аГУС/ТТП. Терапия экулизумабом является эффективной мерой лечения данной патологии с восстановлением функции почек и купированием гемолиза, что, тем не менее, в представленном случае не позволило купировать прогрессирующее поражение ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fojo A.T. Metabolic emergencies. In: Devita, Hellman and Rosenberg's cancer: Principles and practice of oncology. 10th edn. Eds.: V.T. DeVita, S. Hellman, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Wolters Kluwer. Pp. 1822–1831.
2. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814.
3. Hill C.M. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2nd edn. Vol I and II. Eds.: C.C. Tisher, B.M. Brenner. J.B. Lippincott Company, 1989. 1637 p.
4. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589–600. DOI: 10.1056/NEJMra020528.
5. Babu G.K., Bhat G.R. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *E Cancer* 2016;10:649. DOI: 10.3332/ecancer.2016.649.
6. Gulleroglu K., Fidan K., Hancer V.S. et al. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2013;28:827–30. DOI: 10.1007/s00467-013-2416-9.
7. Picard C., Burtey S., Bornet C. et al. Pathophysiology and treatment of typical and atypical haemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63(3):136–43. DOI: 10.1016/j.patbio.2015.03.001.
8. Kichloo A., Chugh S.S., Gupta S. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome presenting as acute heart failure — a rare presentation: diagnosis supported by skin biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:1–4. DOI: 10.1177/2324709619842905.
9. Fidan K., Göknaar N., Gülhan B. et al. Extrarenal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1395–403. DOI: 10.1007/s00467-018-3933-3.
10. Dvorak C.C., Higham C., Shimano K.A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management. *Front Pediatr* 2019;7:133. DOI: 10.3389/fped.2019.00133.
11. Kaplan B.S., Ruebner R.L., Spinale J.M., Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3(2):34–45. DOI: 10.5582/irdr.2014.01001.
12. Lesesne J.B., Rothschild N., Erickson B. et al. Cancer-associated hemolytic uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989;7(6):781–9. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.6.781.
13. Simon T., Hero B., Faldum A. et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11:21. DOI: 10.1186/1471-2407-11-21.
14. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844–59. DOI: 10.2215/CJN.02210310.
15. Facchini L., Lucchesi M., Stival A. et al. Role of eculizumab in a pediatric refractory gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:209. DOI: 10.1186/s13256-017-1373-5.
16. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):687–96. DOI: 10.1007/s00467-008-0964-1.
17. Waters A.M., Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):41–57. DOI: 10.1007/s00467-010-1556-4.
18. Kim J.J., Goodship T.H., Tizard J., Inward C. Plasmapheresis for atypical haemolytic uraemic syndrome associated with heterozygous factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):2073–6. DOI: 10.1007/s00467-011-1944-4.

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, подготовка списка литературы, составление резюме;

А.А. Терешина, Е.П. Евсютина: сбор данных, подготовка списка литературы;

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Smirnova: article design, data collection and analysis, analysis of scientific material, reviewing of publications on the article's topic, article writing;

Yu.V. Dinikina: analysis of scientific material, references list preparation, abstract writing;

A.A. Tereshina, E.P. Evsutina: data collection, references list preparation;

M.B. Belogurova: analysis of scientific material, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.А. Терешина / A.A. Tereshina: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0571>

Е.П. Евсютина / E.P. Evsutina: <https://orcid.org/0000-0002-3044-7167>

М.Б. Белогурова / M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

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.

Статья поступила: 04.10.2020. **Принята к публикации:** 11.12.2020.

Article submitted: 04.10.2020. **Accepted for publication:** 11.12.2020.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-36-46



Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластозами

Н.А. Сусулева^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,2}, Н.С. Мартынова^{1,2}, С.Н. Михайлова²

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

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

Контакты: Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Совершенствование методов терапии гемобластозов у детей привело к тому, что в большинстве случаев болезнь удается излечить. Катамнестический период наблюдения превышает десятки лет, в течение которых становится актуальной проблема развития вторых опухолей (ВО).

Цель исследования – характеристика ВО у пациентов, перенесших в возрасте от 0 до 18 лет злокачественную опухоль гемопоэтической и лимфоидной тканей.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациента с развитием ВО в сроки от 1 года до 38 лет.

Результаты. Наиболее часто ВО развивались после терапии лимфомы Ходжкина (45,3 %) и острого лимфобластного лейкоза (35,9 %), чему способствовали высокие кумулятивные дозы алкилирующих препаратов и проводимая лучевая терапия. Среди ВО в 35,9 % случаев диагностирован рак щитовидной железы, в 10,9 % – острые лейкозы, в 9,4 % – опухоли центральной нервной системы.

Результаты лечения ВО существенно хуже, чем первичных опухолей. Так, из 64 пациентов с ВО живы 46 (71,9 %), смерть от прогрессирования ВО отмечена в 18 (28,1 %) случаях.

Заключение. Совершенствование современных программ лечения гемобластозов, направленное на редукцию показаний к лучевой терапии и уменьшение суммарных курсовых доз алкилирующих агентов, наряду с разработкой эффективных катамнестических программ наблюдения за детьми, излеченными от гемобластозов, вероятно, поможет снизить частоту развития ВО.

Ключевые слова: гемобластоzy, вторая опухоль, химиотерапия, лучевая терапия, дети

Для цитирования: Сусулева Н.А., Валиев Т.Т., Мартынова Н.С., Михайлова С.Н. Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластоzyми. Онкогематология 2021;16(1):36–46.

Second tumors in children with hematological malignancies

N.A. Susuleva^{1,2}, T.T. Valiev^{1,2}, N.S. Martynova^{1,2}, S.N. Mikhaylova²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA ST., MOSCOW 125993, RUSSIA;

²N.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

Background. Hemoblastoses treatment success in children made it possible to cure the vast majority of patients. The follow-up period exceeds tens of years, during which the problem of second tumors (ST) becomes urgent.

The objective of the study was to characterize ST in patients who underwent a malignant tumor of hematopoietic and lymphoid tissues at the age of 0 to 18 years.

Materials and methods. The study included 64 patients with ST development in the period from 1 to 38 years.

Results. Most frequently ST developed after treatment of Hodgkin's lymphoma (45.3 %) and acute lymphoblastic leukemia (35.9 %), supported by high cumulative doses of alkylating agents and radiation therapy. Among STs, in 35.9 % of cases, thyroid cancer was diagnosed, in 10.9 % – acute leukemia, in 9.4 % – tumors of the central nervous system.

The results of ST treatment are significantly worse than those of primary tumors. Thus, of 64 patients with ST, 46 (71.9 %) are alive, death from ST progression was noted in 18 (28.1 %) cases.

Conclusion. Improvement of modern treatment protocols aimed at reducing the indications for radiation therapy and cumulative doses of alkylating agents, along with the development of effective follow-up programs for children cured of hematological malignancies, will probably help reduce the ST incidence.

Key words: hematological malignancies, second tumor, chemotherapy, radiation therapy, children

For citation: Susuleva N.A., Valiev T.T., Martynova N.S., Mikhaylova S.N. Second tumors in children with hematological malignancies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):36–46. (In Russ.).

Введение

За последние десятилетия 5-летняя общая выживаемость детей с гемобластомами значительно возросла и превысила 80 % [1]. С каждым годом благодаря совершенствованию терапии все больше пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, достигают зрелого возраста. Однако увеличение выживаемости сопровождается проявлением поздних осложнений терапии. Наиболее серьезным из них является развитие вторых злокачественных новообразований (ВЗН) [2]. Во многих публикациях описан повышенный риск возникновения ВЗН после эпизода онкологического заболевания, перенесенного в детстве [3]. Как показали результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований в США и Европе, временные рамки появления вторых опухолей (ВО) могут варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет и даже десятилетий после завершения лечения первичных опухолей. В исследовании выживаемости детей, больных раком (CCSS), сообщается, что в течение 30 лет ВЗН были диагностированы у 14 359 детей, а их 5-летняя выживаемость составила 20,5 % [4]. Согласно данным, предоставленным в базе the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Национального института онкологии США, в период с 1973 по 2010 г. было выявлено более 1800 случаев ВЗН, диагностированных у лиц, излеченных от злокачественного новообразования в детстве [5]. Сообщается, что в долгосрочной перспективе, через 25 лет после постановки онкологического диагноза, у детей, излеченных от первичного заболевания, смертность от ВЗН будет превышать смертность от всех других причин, включая рецидив первичной опухоли [6].

Потенциальными факторами риска развития ВЗН считаются генетическая предрасположенность к развитию онкологической патологии, проведенная при первичных опухолях химиотерапия, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2, 7]. Многие из алкилирующих агентов, такие как циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, бусульфан, дакарбазин, нитрозомочевина и цисплатин, включены в современные программы лечения злокачественных гематологических заболеваний и в режимы кондиционирования при ТГСК. В исследовании CCSS было показано, что алкилирующие агенты являются важным фактором развития ВО, при этом относительный риск ВЗН увеличивается в 1,5–2 раза [6]. Воздействие алкилирующих агентов было связано с повышенным риском развития ВЗН гематологической природы, в частности острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Цитогенетические наруше-

ния у пациентов, у которых развивается ОМЛ после терапии алкилирующими агентами, как правило, связаны с потерей или делецией хромосом 5 или 7. Часть 5q31 длинного плеча хромосомы 5 содержит по меньшей мере 9 генов, участвующих в кроветворении. Дефекты любого из этих генов могут нарушать баланс между ростом и дифференцировкой клеток и играть определенную роль в инициации и прогрессировании лейкоза. Во многих случаях наблюдается развитие предшествующего миелодиспластического синдрома (МДС). Полные или частичные делеции длинного плеча хромосомы 7 (7q- и -7) являются неслучайными аномалиями, наблюдаемыми при МДС или ОМЛ, связанными с проводимой ранее противоопухолевой терапией. В случае моносомии 7 выявляли потерю аллелей для локусов как 7q31, так и 7q22 с сохранением последовательностей между этими 2 наборами локусов. Кроме этого, в случаях ОМЛ без цитогенетически обнаруживаемой аномалии хромосомы 7 был выявлен аллельный дисбаланс в атипичном дистальном локусе. Эти данные предполагают наличие 3 различных критических локусов на хромосоме 7, которые могут быть связаны, по отдельности или в комбинации, с развитием МДС и ОМЛ [8]. Также несколько исследовательских групп впоследствии сообщали о значительном увеличении частоты ОМЛ у пациентов с первичной лимфомой Ходжкина (ЛХ), получавших лечение алкилирующими агентами, входящими в схему МОРР [9, 10]. В исследовании A.J. Swerdlow и соавт. сообщалось о 5798 пациентах с ЛХ, получавших лечение в Великобритании с 1963 по 2001 г. с использованием схемы МОРР и в последующие годы – АВВД. У пациентов, получавших химиотерапию или химиолучевую терапию, наблюдалось общее повышение относительного риска ВЗН. Из 459 пациентов с ВЗН гематологические злокачественные новообразования составили 51 % [11].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является немаловажной частью лечения злокачественных опухолей у детей. В исследовании K.S. Vaker и соавт. с участием 3372 пациентов, перенесших ТГСК в период с 1974 по 2001 г., сообщалось о 8-кратном увеличении заболеваемости ВЗН по сравнению с населением в целом [12]. Интересно, что пациенты в возрасте до 20 лет составляли 45 % выборки, а дети младше 10 лет, перенесшие ТГСК, имели в 60 раз более высокий риск развития ВЗН. Такие аспекты ТГСК, как выбор режима химиотерапии, использование предтрансплантационного облучения и случаи реакций «трансплантат против хозяина», способствовали повышению риска развития ВЗН [13].

Ионизирующее излучение – стандарт лечения многих детских злокачественных новообразований, таких как ЛХ, злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), солидные опухоли, а также часть режима кондиционирования при ТГСК. Роль ионизирующей радиации как канцерогена и последующего риска развития ВЗН хорошо описана в литературе. По данным, представленным CCSS, воздействие ионизирующего излучения было связано с относительным риском развития любого ВЗН [4]. Результаты CCSS также показали, что частота ВЗН была значительно выше у пациентов, получавших лучевую терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал [4, 14]. Латентный период развития ВЗН после облучения обычно составляет 10–15 лет после первичного лечения [15].

Чаще всего ВЗН были отмечены у пациентов, перенесших в детстве гемобластозы (лейкозы и лимфомы), которые, в свою очередь, являются наиболее частыми формами злокачественных новообразований детского возраста и составляют 46,5 % всех злокачественных опухолей у детей [7, 16]. Современные программы лечения детей с гемобластозами дифференцированы с учетом факторов прогноза прогрессирования заболевания, при наличии которых используются интенсивные схемы химиотерапии с высокими дозами противоопухолевых препаратов. С ростом продолжительности жизни вследствие применения эффективного лечения первичных форм гемобластозов все более актуальными становятся различные аспекты проблемы, связанные с риском развития ВО. К ним относятся эпидемиологическая оценка риска развития ВО в зависимости от вида первичной опухоли, более глубокое понимание механизма канцерогенеза для создания и использования новых противоопухолевых препаратов и, наконец, разработка индивидуальных и популяционных мер профилактики (щадящие схемы химиотерапии первичной опухоли, скрининг и раннее выявление ВО и лечение их на ранних стадиях), т. е. весь спектр связи первичной опухоли и ВО.

Цель исследования – характеристика ВО у пациентов, перенесших в детстве злокачественную опухоль гемопоэтической и лимфоидной тканей.

Материалы и методы

В исследование были включены 64 пациента со ВО, которые в возрасте от 0 до 18 лет были излечены от гемобластоза в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с декабря 1978 г. по декабрь 2019 г. На основании имеющейся медицинской документации был проведен анализ первичных форм гемобластозов, характера проведенного лечения, оценены сроки развития ВО, особенности ее течения, лечебная тактика и эффективность терапии. У всех больных диагноз ВО был подтвержден данными гистологического исследования. Проведено современное комплексное обследование с уточнением распространенности процесса и прогностической

группы риска. Больные в возрасте старше 17 лет с диагнозом ВО, которые в детском возрасте наблюдались и проходили лечение в НИИ детской онкологии и гематологии по поводу первичной формы гемобластоза, были обследованы и получали лечение во взрослых федеральных и региональных профильных клиниках с предоставлением подробной медицинской документации.

Результаты

Всего было установлено 64 случая развития ВО у пациентов, ранее получавших лечение по поводу различных форм злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Мальчиков было 31 (48,4 %), девочек – 33 (51,6 %). Возраст больных при диагностике первичного заболевания составил 1–14 лет, средний возраст – $8,3 \pm 0,9$ года. При этом 57 % пациентов при установлении им первичного диагноза были в возрасте до 10 лет и 43 % – старше 10 лет.

Наиболее часто ВО развивались у пациентов с первичными злокачественными опухолями лимфоидной ткани: ЛХ – 29 (45,3 %) случаев, неходжкинские лимфомы (НХЛ) – 10 (15,6 %) случаев. Среди пациентов с первичными опухолями гемопоэтической ткани, развившимися впоследствии ВО, главным образом были больные с ОЛЛ – 23 (35,9 %) и только 2 (3,1 %) пациента с ОМЛ.

Средний возраст больных с первичным диагнозом гемобластоза различался в зависимости от его формы. Так, средний возраст пациентов с первичным ОЛЛ был наименьший – $5,23 \pm 3,4$ года, возраст 85 % больных составлял менее 10 лет. При этом средний возраст пациентов с НХЛ и ЛХ был $9,2 \pm 3,5$ и $9,6 \pm 3,8$ года соответственно, доля детей младше 10 лет при НХЛ составила 60 %, при ЛХ – 40 %, и в этой группе преобладали пациенты старшего возраста. Также отмечены различия по полу: при ОЛЛ преобладали пациенты женского пола (16 из 23), при ЛХ и НХЛ – мужского (17 из 29 и 7 из 10 соответственно).

Больные ЛХ более чем в половине случаев имели распространенные формы заболевания (III стадия – у 37 %, IV стадия – у 19 %), значительное поражение лимфатических узлов средостения, поражение более 5 лимфатических зон, выраженные симптомы интоксикации, преобладали случаи морфологического варианта нодулярного склероза ЛХ. В связи с этим лечебные программы включали интенсивные схемы химиотерапии с использованием высоких кумулятивных доз алкилирующих препаратов, антрациклинов, облучение зон первичного поражения (наиболее часто шеи и средостения) в суммарной очаговой дозе 30–42 Гр.

Больные НХЛ, у которых впоследствии были установлены ВО, исходно имели как Т-линейный вариант НХЛ ($n = 5$), так и В-вариант ($n = 4$), в 1 случае зарегистрирована анапластическая крупноклеточная

Таблица 1. Характеристика больных с первичными гемобластозами, в результате которых развились вторые опухоли

Table 1. Characteristics of patients with primary hematological malignancies, as a result of which the second tumors developed

Характеристика Characteristic	ОЛЛ (n = 23) ALL (n = 23)	ОМЛ (n = 2) AML (n = 2)	НХЛ (n = 10) NHL (n = 10)	ЛХ (n = 29) HL (n = 29)	Всего (n = 64) Total (n = 64)
Средний возраст при первичном диагнозе, лет Average age at primary diagnosis, years	5,23 ± 3,4	3	9,2 ± 3,5	9,56 ± 3,8	8,3 ± 0,9
Число больных при первичном диагнозе, % The number of patients at the initial diagnosis, %:					
до 10 лет under 10 years old	85	100	60	40	57
старше 10 лет over 10 years old	15	—	40	60	43
Пол, n: Gender, n:					
мужской male	7	—	7	17	31
женский female	16	2	3	12	33
Вторая опухоль, n: Second tumor, n:					
ОЛЛ ALL	—	1	—	1	2
ОМЛ AML	2	—	1	2	5
НХЛ NHL	—	—	—	1	1
ЛХ HL	3	—	—	—	3
опухоли центральной нервной системы central nervous system tumors	5	—	1	—	6
нейробластома neuroblastoma	—	—	1	—	1
рак щитовидной железы thyroid cancer	10	—	2	11	23
рак молочной железы breast cancer	2	—	—	1	3
рак желудка stomach cancer	—	—	1	2	3
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	—	—	—	1	1
рак печени liver cancer	—	—	1	—	1
рак толстой кишки colon cancer	—	—	—	2	2
рак яичника ovarian cancer	1	—	—	—	1
рак шейки матки cervical cancer	—	—	—	1	1
остеосаркома osteosarcoma	—	—	—	2	2
саркома Юинга Ewing's sarcoma	—	—	2	1	3
саркома мягких тканей soft tissues sarcoma	—	—	1	2	3
мезотелиома плевры pleural mesothelioma	—	—	—	2	2
меланома melanoma	—	—	1	—	1
Средний возраст при развитии второй опухоли (диапазон), лет Average age at second tumor diagnosis (range), years	13 ± 1,2 (6–26)	10	13,6 ± 1,74 (11–15)	24,15 ± 13,2 (6–51)	18,8 ± 11,37 (6–51)
Средний интервал времени между первой опухолью и развитием второй опухоли (диапазон), лет Average time interval between primary and second tumor (range), years	7,7 ± 3,6 (2–12)	7	3,6 ± 2,8 (1–7)	15,2 ± 12,04 (2–38)	11 ± 9,8 (1–38)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина.

Note. Here and in table 2: ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; HL – Hodgkin's lymphoma.

лимфома, ALK-позитивная. Больные имели неблагоприятные факторы прогноза, III и IV стадии заболевания (в 8 из 10 случаев). Программная химиотерапия проводилась по протоколам, разработанным группой BFM, с использованием интенсивной химиотерапии, профилактического краниального облучения при T-лимфобластных НХЛ в дозе 12 Гр.

Для пациентов с первичными лейкозами (ОЛЛ – 23 и ОМЛ – 2) также было характерно наличие неблагоприятных факторов прогноза, критериев прогностических групп среднего и высокого риска. Программное лечение проводилось по протоколам ALL-IC BFM 90/95/2002, AML-BFM 90/95 с использованием краниального облучения в дозе 12–18 Гр, интенсивных схем химиотерапии в группах высокого риска ОЛЛ и при лечении ОМЛ.

Сроки возникновения ВО после первичной диагностики гемобластоза колебались в широком диапазоне – от 1 года до 38 лет, средний срок – $11 \pm 9,8$ года. При этом в первые 5 лет после первичного диагноза ВО развилась у менее трети всех прослеженных больных. Минимальный срок до развития ВО был отмечен у пациентов с первичным диагнозом НХЛ – от 1 года до 7 лет, средний срок – $3,6 \pm 2,8$ года, самый большой зафиксирован у пациентов с ЛХ – от 2 до 38 лет, средний срок – $15,2 \pm 12,0$ года. Больше половины всех случаев первичной ЛХ, в дальнейшем развивших ВО, приходилось на срок более 10 лет от установления первичного диагноза. Возраст больных во время диагностики ВО составил от 6 до 51 года, средний возраст – $24,15 \pm 13,1$ года. ВО у больных с первичным диагнозом ОЛЛ возникали преимущественно в возрасте до 20 лет, средний возраст – $13 \pm 5,2$ года, и диагноз ВО в большинстве случаев устанавливали детские онкологи, в отличие от больных с первичным диагнозом ЛХ. Это же относилось и к больным с первичным диагнозом НХЛ, средний возраст которых при развитии ВО был $13,6 \pm 1,74$ года.

В структуре ВО преобладали случаи солидных опухолей. Из них наиболее часто – рак щитовидной железы (РЩЖ), который был диагностирован у 23 (35,9 %) из 64 больных. Диагноз опухолей ЦНС установлен у 6 (9,4 %) пациентов с первичным диагнозом ОЛЛ ($n = 5$) и НХЛ ($n = 1$). Вторые лейкозы (ОЛЛ ($n = 2$) и ОМЛ ($n = 5$)) диагностированы у 7 (10,9 %) пациентов, а вторые лимфомы – у 4 (6,2 %), из них 3 случая ЛХ у пациентов с первичным ОЛЛ и 1 случай НХЛ у пациента с первичной ЛХ.

Наиболее широкий спектр ВО отмечен у пациентов с первичными лимфомами (ЛХ и НХЛ). Из 29 (45,3 %) случаев развития ВО у пациентов, перенесших в детстве ЛХ, опухоли гемопоэтической природы зарегистрированы только в 3 случаях (ОМЛ/МДС – у 2 и ОЛЛ – у 1). В 1 случае ВО диагностирована НХЛ, остальные 25 (39,1 %) случаев ВО пришлось на опухоли солидной природы, среди них до 50 % ($n = 11$) – РЩЖ, который устанавливали через 5–18 лет от первичного диагноза

ЛХ; в среднем интервал между первой опухолью и ВО составил $10,4 \pm 4,2$ года. РЩЖ, как правило, обнаруживался у пациентов пубертатного возраста (10–16 лет) и в возрастной группе молодых взрослых (до 24 лет), средний возраст составил $17,1 \pm 5,13$ года.

У пациентов с первичным диагнозом НХЛ в 2 из 10 случаев ВО через 7 лет развился РЩЖ. Возраст при диагностике первичной опухоли у обоих больных был 8 лет, а во время диагностики РЩЖ – 15 лет. В 1 случае у девочки, больной В-НХЛ IV стадии, через год после окончания лечения развился вторичный ОМЛ, М5-вариант, высокого риска. В остальных 7 случаях ВО при первичном диагнозе НХЛ были единичные случаи различных опухолей солидной природы. Сроки возникновения этих ВО колебались от 1 до 11 лет, в среднем интервал от первой опухоли до ВО составил $7 \pm 5,4$ года.

У детей с первичными лейкозами ВО развились главным образом после ОЛЛ – у 23 (35,9 %), и лишь в 2 (3,1 %) случаях – после ОМЛ. Сроки возникновения ВО составили от 2 до 13 лет, в среднем интервал от первой опухоли до ВО – $7,2 \pm 3,6$ года.

В структуре ВО у пациентов с первичным ОЛЛ преобладал РЩЖ ($n = 10$), возникший в сроки 4–13 лет, в среднем интервал между первичным диагнозом ОЛЛ и РЩЖ составил $7 \pm 3,4$ года. Больные ОЛЛ, развившим в последующем РЩЖ, были в возрастной группе 1–8 лет, преимущественно дети раннего возраста – $3,4 \pm 2,3$ года. РЩЖ развился у них в возрасте 6–16 лет, средний возраст – $11,7 \pm 3,3$ года.

Вторыми по частоте ВО были опухоли ЦНС ($n = 5$), возникшие через 3–9 лет от первичного диагноза ОЛЛ, в среднем через $5,4 \pm 2,7$ года. У 2 больных в возрасте 3 и 4 лет при первичном ОЛЛ развился ОМЛ через 7 и 4 года, у 3 (в возрасте от 2 до 6 лет, средний возраст – $3,6 \pm 1,3$ года) – ЛХ в сроки от 9 до 12 лет, средний интервал – $10,3 \pm 1,09$ года. Из 3 случаев ВО больных с первичным ОЛЛ имело место развитие меланомы через 7 лет (пациент ОЛЛ в возрасте 3 лет) и 2 случая рака молочной железы (РМЖ) с интервалом от первичного диагноза 12 и 9 лет (пациенты ОЛЛ в возрасте 14 и 11 лет соответственно).

Характеризуя ВО, необходимо отметить, что в большинстве случаев диагноз ВО был установлен с запозданием и процесс, как правило, носил распространенный характер. Не было ни одного случая постановки диагноза во время профилактических осмотров. Онкологическая настороженность со стороны врачей общелечебной сети отсутствовала, жалобы и клинические проявления трактовались в отношении неспецифических процессов, без принятия во внимание онкологического анамнеза. Развитию ВО ОМЛ предшествовали симптомы МДС. У большинства пациентов с ВО отмечался неспецифический симптомокомплекс онкологического заболевания в виде слабости, прогрессирующего снижения массы тела, аппетита. При опухолях желудочно-кишечного тракта наблюдались различные нарушения пищеварения,

Таблица 2. Исход вторых опухолей у пациентов с первичными гемобластомами

Table 2. Outcome of second tumors in patients with primary hematological malignancies

Вторая опухоль Second tumor	Статус (жив/умер) Status (alive/dead)	Нозология первичной опухоли (гемобластоза), n Nosology of primary tumor (hematological malignancies), n				Всего (n = 64), n Total (n = 64), n
		ОЛЛ (n = 23) ALL (n = 23)	ОМЛ (n = 2) AML (n = 2)	НХЛ (n = 10) NHL (n = 10)	ЛХ (n = 29) HL (n = 29)	
ОЛЛ (n = 2) ALL (n = 2)	Жив Alive	–	1	–	1	2
	Умер Died	–	–	–	–	–
ОМЛ (n = 5) AML (n = 5)	Жив Alive	–	–	1	1	2
	Умер Died	2	–	–	1	3
НХЛ (n = 1) NHL (n = 1)	Жив Alive	–	–	–	1	1
	Умер Died	–	–	–	–	–
ЛХ (n = 3) HL (n = 3)	Жив Alive	3	–	–	–	3
	Умер Died	–	–	–	–	–
Опухоли центральной нервной системы (n = 6) Central nervous system tumors (n = 6)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	5	–	1	–	6
Нейробластома (n = 1) Neuroblastoma (n = 1)	Жив Alive	–	–	1	–	1
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак щитовидной железы (n = 23) Thyroid cancer (n = 23)	Жив Alive	10	–	2	11	23
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак молочной железы (n = 3) Breast cancer (n = 3)	Жив Alive	2	–	–	1	3
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак желудка (n = 3) Stomach cancer (n = 3)	Жив Alive	–	–	–	1	1
	Умер Died	–	–	1	1	2
Рак поджелудочной железы (n = 1) Pancreatic cancer (n = 1)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	–	–	–	1	1
Рак печени (n = 1) Liver cancer (n = 1)	Жив Alive	–	–	1	–	1
	Умер Died	–	–	–	–	–

Окончание табл. 2

End of table 2

Вторая опухоль Second tumor	Статус (жив/умер) Status (alive/dead)	Нозология первичной опухоли (гемобластоза), <i>n</i> Nosology of primary tumor (hematological malignancies), <i>n</i>				Всего (<i>n</i> = 64), <i>n</i> Total (<i>n</i> = 64), <i>n</i>
		ОЛЛ (<i>n</i> = 23) ALL (<i>n</i> = 23)	ОМЛ (<i>n</i> = 2) AML (<i>n</i> = 2)	НХЛ (<i>n</i> = 10) NHL (<i>n</i> = 10)	ЛХ (<i>n</i> = 29) HL (<i>n</i> = 29)	
Рак толстой кишки (<i>n</i> = 2) Colon cancer (<i>n</i> = 2)	Жив Alive	–	–	–	2	2
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак яичников (<i>n</i> = 1) Ovarian cancer (<i>n</i> = 1)	Жив Alive	–	1	–	–	1
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак шейки матки (<i>n</i> = 1) Cervical cancer (<i>n</i> = 1)	Жив Alive	–	–	–	1	1
	Умер Died	–	–	–	–	–
Остеосаркома (<i>n</i> = 2) Osteosarcoma (<i>n</i> = 2)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	–	–	–	2	2
Саркома Юинга (<i>n</i> = 3) Ewing's sarcoma (<i>n</i> = 3)	Жив Alive	–	–	1	–	1
	Умер Died	–	–	1	1	2
Саркома мягких тканей (<i>n</i> = 3) Soft tissues sarcoma (<i>n</i> = 3)	Жив Alive	–	–	–	1	1
	Умер Died	–	–	1	1	2
Мезотелиома плевры (<i>n</i> = 2) Pleural mesothelioma (<i>n</i> = 2)	Жив Alive	–	–	–	2	2
	Умер Died	–	–	–	–	–
Меланома (<i>n</i> = 1) Melanoma (<i>n</i> = 1)	Жив Alive	1	–	–	–	1
	Умер Died	–	–	–	–	–
Всего (<i>n</i> = 64) Total (<i>n</i> = 64)	Жив Alive	16	2	6	22	46
	Умер Died	7	–	4	7	18

диспепсия, метеоризм, отрыжка, чередующиеся запоры, болевой синдром; при опухолях костей – выраженный болевой синдром; при РЦЖ – появление асимметрии в области шеи и уплотнения в области щитовидной железы, увеличение шейных групп лимфатических узлов, астенический синдром. При развитии ВО лечебные подходы детских и взрослых онкологов различались. ВО в онкопедиатрии всегда рассматривались

как неблагоприятный прогностический фактор, влияющий на интенсивность лечения. Взрослые онкологи с учетом возраста пациента и наличия отягощенного коморбидного фона применяли менее интенсивные режимы терапии.

Данные по исходам у пациентов с гемобластозами, развившими ВО, представлены в табл. 2. Из 64 пациентов с ВО живы 46 (71,9 %) больных. Умерли от прогрессии

ВО 18 (28,1 %) пациентов. Наилучшие результаты лечения со 100 % выживаемостью при развитии ВО были достигнуты в случаях РЩЖ, РМЖ, рака толстой кишки, ЛХ, ОЛЛ. Наихудшие результаты зарегистрированы при развитии остеосаркомы, рака поджелудочной железы, опухоли ЦНС. Неудовлетворительные результаты лечения ВО были получены и при развитии ОМЛ, рака желудка, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей.

Обсуждение

Как уже отмечалось, лица, излеченные от гемобластозов в детском возрасте, имеют более высокий риск развития злокачественных опухолей по сравнению с общей популяцией. Структура ВО зависит от характера лечения по поводу первичного гемобластоза, наличия генетических поломок, сроков от ранее проведенного лечения. Так, для развития вторых лейкозов наибольший риск приходится на первые 5 лет от окончания лечения первичного заболевания с дальнейшим снижением частоты вторых лейкозов, а риск развития лимфом, особенно ЛХ, и ВО солидной природы возрастает с каждым прожитым десятилетием. Вид ВО с некоторым омоложением свойственен тому возрастному периоду, которого достигает пациент с первичной опухолью при развитии у него ВО. В нашем исследовании это отчетливо проявилось у пациентов, достигших возраста 30 лет и более, у которых были выявлены случаи рака толстой кишки, поджелудочной железы, мезотелиомы плевры, рака шейки матки, а нейробластома, гемобластозы, опухоли ЦНС, саркома Юинга имели место у пациентов до 16 лет. Дополнительные неблагоприятные факторы в виде стрессов, курения, употребления алкоголя, наркотиков, нерегулярного, несбалансированного питания, профессиональных вредностей, психоэмоциональных перегрузок способствовали реализации отсроченного онкогенного действия проведенной в детстве химиолучевой терапии. Первичное интенсивное лечение с использованием высоких доз алкилирующих препаратов, доксорубицина, этопозида, высокодозная химиотерапия, ТГСК, сопровождающаяся необходимостью терапии проявлений реакции «трансплантат против хозяина», использование колониестимулирующих факторов играли при этом немаловажную роль.

Среди пациентов с первичными гемобластозами развитие ВО чаще всего встречается у больных, получавших лечение по поводу ЛХ и ОЛЛ. В нашем исследовании наибольшее число случаев ВО было у пациентов с первичной ЛХ. Это объясняется, с одной стороны, особенностью применяемых программ лечения (до 90-х годов прошлого столетия) в виде продолжительной химиотерапии и высокими дозами и объемами лучевой терапии, с другой — большим числом длительно живущих пациентов. Поэтому проблемы развития ВО у пациентов с первичными ЛХ и ОЛЛ особенно актуальны. По мере улучшения результатов лечения и роста числа долгоживущих пациентов с первичными НХЛ и ОМЛ

увеличивается актуальность проблем развития ВО и у этих категорий больных.

Лидирующее положение в своевременной диагностике ВО отводится РЩЖ. Эта проблема возникает как у педиатров, так и у специалистов, занимающихся наблюдением и лечением пациентов старше 18 лет.

Вторичные злокачественные новообразования щитовидной железы, чаще всего представленные папиллярными карциномами, связаны с облучением ЦНС при лечении и профилактике нейролейкоза больных первичным ОЛЛ и НХЛ, с облучением шейных лимфатических узлов при лечении первичной ЛХ, а также с режимом кондиционирования с включением тотального облучения тела (ТВИ) при ТГСК [17–19]. Злокачественная опухоль щитовидной железы, как правило, развивается через 10 лет и более. В работе L. H. S. Veiga и соавт. проанализировано несколько когорт, включая CCSS, и отмечено, что линейная экспоненциальная модель лучше всего описывает относительный риск развития РЩЖ. Относительный риск увеличивается при проведении лучевой терапии в суммарной очаговой дозе более 10 Гр до 13,7 Гр, затем достигает плато при дозе 30 Гр, после которого наблюдается спад соотношения «доза—ответ» [20]. На эту закономерность влияет схема химиотерапии (алкилирующие агенты, блеомицин, антрациклины), которая увеличивает относительный риск у пациентов, получавших дозу менее 20 Гр. Пол (более высокий риск у женщин), возраст при облучении (радиационный риск более высокий в младшем возрасте), время после облучения (риск выше при более длительном времени) существенно влияют на уровень радиационного риска развития вторичного РЩЖ [21].

У пациентов после ТГСК риск РЩЖ выше в 3,3 раза по сравнению с общим популяционным. Младший возраст при ТГСК (<10 лет), облучение шеи, женский пол и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» повышают риск развития вторичного РЩЖ [22].

В своевременной диагностике заболевания важная роль отводится динамическому наблюдению с проведением ультразвукового исследования регулярно, не менее 1 раза в год, всем пациентам, проходившим лечение в детстве по поводу гемобластоза, с консультациями эндокринолога, исследованием гормонального профиля щитовидной железы и маркера медуллярного РЩЖ — кальцитонина. Своевременная диагностика РЩЖ позволяет провести щадящий объем операций и улучшить последующее качество жизни больных.

Рак молочной железы является наиболее распространенным ВЗН у женщин, лечившихся в детстве по поводу ЛХ и получавших облучение мантийным полем. Риск развития вторичного заболевания остается высоким в течение многих десятилетий после облучения [23–25]. Излеченные от ЛХ пациенты имеют более высокий риск развития РМЖ по сравнению с населением в целом (в 55 раз), а кумулятивная частота развития вторичного РМЖ приближается к 20 % в возрасте 45 лет [18]. У 40 % пациентов с радиационным

РМЖ обычно в течение 1–3 лет развивается контралатеральное заболевание. Заболеваемость также увеличивается среди лиц, подвергшихся воздействию ТВИ как единственного источника облучения грудной клетки, по сравнению с теми, кто не получил ТВИ (17 и 3 % соответственно) [26]. Риск развития РМЖ возрастает в 11 раз с увеличением дозы облучения до 40 Гр при локальном облучении по сравнению с отсутствием облучения [27], и наоборот, уменьшение зоны облучения молочной железы у пациентов с ЛХ снижает риск развития РМЖ [28, 29]. С учетом этих данных изменена программа лечения ЛХ у детей с дифференцированным подходом в зависимости от пола [30]. В рекомендациях по дальнейшему наблюдению за пациентами уделяется особое внимание ранней диагностике РМЖ с необходимостью проведения маммографии в плане ежегодного диспансерного обследования.

Опухоли ЦНС развиваются после облучения черепа для профилактики и лечения нейрлейкоза [17–19]. У пациентов, излеченных от ОЛЛ, риск развития ВО ЦНС в 16,9 раза выше, чем в общей популяции. Гистологически ВО ЦНС, связанные с облучением, включают глиомы высокой степени злокачественности (глиобластомы и злокачественные астроцитомы), периферические нейроэктодермальные опухоли, эпендимомы и менингиомы [31–33].

Глиомы диагностируют в среднем через 9 лет после облучения, менингиомы – через 17 лет. Проведение

лучевой терапии повышает риск развития как глиом, так и менингиом, относительный риск составлял 6,8 и 9,9 соответственно [34].

Важным в ранней диагностике данного вида ВО являются правильная оценка ранних признаков заболевания, участие онколога в динамическом диспансерном наблюдении.

Известно, что риск развития вторичной саркомы у детей после первичного онкологического диагноза в 9 раз выше, чем в общей популяции. Риск особенно повышается после первичной ЛХ – в 11,7 раза [35]. Саркомы мягких тканей развиваются в среднем через 10 лет после облучения. Решающим в своевременной диагностике этих заболеваний является онкологическая настороженность с учетом перенесенного в детстве гемобластоza, при дифференциальной диагностике в первую очередь следует исключить ВО, проводя углубленное обследование, формулируя ранние показания к биопсии и проведению иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Заключение

Наши данные подчеркивают необходимость пожизненного, регулярного диспансерного сопровождения врачами различных профилей с участием в ежегодной диспансеризации детского онколога, а при достижении пациентом совершеннолетия и переходе из детской во взрослую сеть оказания медицинской помощи – врача-онколога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. 2013. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?section=28&page=sect_28_table.08.html. Accessed 10.01.2013.
2. National Cancer Institute. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer: Subsequent Neoplasms. 2013. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional/page2#Reference2.18>. Accessed 10.01.2013.
3. Meadows A., Friedman D., Neglia J. et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2356–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1920.
4. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(14):1083–95. DOI: 10.1093/jnci/djq238.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat. Research Data(1973–2010), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission. 2013.
6. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P. et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1368–79. DOI: 10.1093/jnci/djn310.
7. Choi D., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J Cancer* 2014;135(8):1764–73. DOI: 10.1002/ijc.28991.
8. Davies S.M. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(5):536–40. DOI: 10.1002/mpo.1126.
9. Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C., Hudson M.M. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer* 2009;115(1):23–35. DOI: 10.1002/encr.23988.
10. Kushner B.H., Zaubler A., Tan C.T. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1988;62(7):1364–70. DOI: 10.1002/1097-0142(19881001)62:7<1364::aid-cnrcr2820620721>3.0.co;2-t.
11. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4096–104. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
12. Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J. et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1352–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.108.
13. Bhatia S., Davies S.M., Scott Baker K. et al. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: etiology and pathogenesis of late effects after HCT performed in childhood – methodologic challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1428–35. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.005.
14. Travis L.B., Ng A.K., Allan J.M. et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following

- radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):357–70. DOI: 10.1093/jnci/djr533.
15. Goldsby R., Burke C., Nagarajan R. et al. Second solid malignancies among children, adolescents, and young adults diagnosed with malignant bone tumors after 1976: follow-up of a Children's Oncology Group cohort. *Cancer* 2008;113(9):2597–604. DOI: 10.1002/cncr.23860.
 16. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В. и др. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. *Онкопедиатрия* 2017;4(2):91–104. [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V. et al. Improvement of organizational and methodological approaches to the provision of medical care to children with cancer. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2017;4(2):91–104. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703.
 17. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618–29. DOI: 10.1093/jnci/93.8.618.
 18. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L. et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4386–94. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.059.
 19. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):124–32. DOI: 10.1038/nrc722.
 20. Veiga L.H.S., Lubin J., Anderson H. et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res* 2012;178:365–76. DOI: 10.1667/rr2889.1.
 21. Bhatti P., Veiga L.H.S., Ronckers C.M. et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 2010;174(6):741–52. DOI: 10.1667/RR2240.1.
 22. Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F. et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2449–54. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9276.
 23. Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745–51. DOI: 10.1056/NEJM199603213341201.
 24. Kenney L.B., Yasui Y., Inskip P.D. et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141(8):590–7. DOI: 10.7326/0003-4819-141-8-200410190-00006.
 25. Wolden S.L., Lamborn K.R., Cleary S.F. et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16(2):536–44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.536.
 26. Friedman D.L., Roivo A., Leisenring W. et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood* 2008;111(2):939–44. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099283.
 27. Inskip P.D., Robison L.L., Stovall M. et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3901–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7738.
 28. Travis L.B., Hill D., Dores G.M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428–37. DOI: 10.1093/jnci/dji290.
 29. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4239–46. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9174.
 30. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя* 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child* 2020;3(2):149–53. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.
 31. Neglia J.P., Meadows A.T., Robison L.L. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325(19):1330–6. DOI: 10.1056/NEJM199111073251902.
 32. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297(11):1207–15. DOI: 10.1001/jama.297.11.1207.
 33. Pui C.H., Cheng C., Leung W. et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;349(7):640–9. DOI: 10.1056/NEJMoa035091.
 34. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1528–37. DOI: 10.1093/jnci/djj411.
 35. Henderson T.O., Whitton J., Stovall M. et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):300–8. DOI: 10.1093/jnci/djk052.

Вклад авторов

Н.А. Сусулева: 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, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 Н.С. Мартынова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи;
 С.Н. Михайлова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.A. Susuleva: study design, reviewing of publications on the article's topic, data collection and analysis, article writing, final approval of the manuscript;
 T.T. Valiev: study design, reviewing of publications on the article's topic, data analysis, article writing, final approval of the manuscript;
 N.S. Martynova: reviewing of publications on the article's topic, data collection, final approval of the manuscript;
 S.N. Mikhaylova: data collection and analysis, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Сусулева / N.A. Susuleva: <https://orcid.org/0000-0002-0678-1720>
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 С.Н. Михайлова / S.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0001-6734-7832>

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 онкологии им. Н.Н. Блохина» 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-47-53



Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов

М.С. Минаев¹, Е.А. Перфилова¹, Д.А. Дьяконов¹, А.А. Кузьмин², Н.Б. Павлова³,
Д.М. Коновалов⁴, И.В. Парамонов¹

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

²ГК «МедИнвестГрупп»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

³КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии»; Россия, 610045 Киров, проспект Строителей, 23;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Максим Сергеевич Минаев minayko@gmail.com

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи макрофагально-гистиоцитарного микроокружения с опухолевым субстратом при лимфопролиферативных заболеваниях.

Цель исследования – морфометрическая и морфологическая оценка CD163-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. Для исследования использовали парафиновые блоки биопсийного материала лимфатических узлов 45 пациентов. Для идентификации и визуализации CD163-положительных клеток в исследуемом материале применяли иммуногистохимический метод окрашивания.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что анализ CD163-положительных клеток может выступать эффективным и перспективным критерием представления их как потенциальных предикторов течения заболевания. Установлено различие в характере расположения макрофагов в нодулях лимфатических узлов. Определена зависимость числа CD163-экспрессирующих клеток от течения заболевания.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина на группы риска и для определения персонализированных подходов к лечению. Иммуногистохимическое определение маркера CD163 может использоваться в комплексной диагностике причин рефрактерности к 1-й и последующим линиям терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, маркер, CD163, прогнозирование

Для цитирования: Минаев М.С., Перфилова Е.А., Дьяконов Д.А. и др. Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов. Онкогематология 2021;16(1):47–53.

Prospects for predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma by morphometric analysis of CD163-positive macrophages

M.S. Minaev¹, E.A. Perfilova¹, D.A. Diakonov¹, A.A. Kuzmin², N.B. Pavlova³, D.M. Konovalov⁴, I.V. Paramonov¹

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

²MedInvestGroup; 10 Testovskaya St., Moscow 123112, Russia;

³Center of Oncology and Medical Radiology; 23 Prospekt Stroiteley, Kirov 610045, Russia;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Minaev minayko@gmail.com

Background. In present days, much attention is paid to the study of the interrelation between the macrophage/histiocytic microenvironment and the tumor substrate in lymphoproliferative disorders.

Objective. The article is devoted to the morphometric and morphological assessment of CD163-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.

Materials and methods. Formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) lymph node samples of 45 patients were used for the study. To identify and visualize CD163-positive cells in the test material, an immunohistochemical staining method was used.

Results. The study shows that the morphometric and morphological analysis of CD163-positive cells can be an effective and promising criterion for representing them as potential predictors of the disease course. Immunohistochemical study of 45 cases using the CD163 marker revealed a difference in the nature of macrophages localization in the lymph nodes nodules. The dependence of CD163-expressing cells number on the disease course was determined.

Conclusion. The data obtained can be used to stratify patients with nodular sclerosis of classical Hodgkin lymphoma into risk groups and to determine personalized approaches to treatment. Immunohistochemical determination of the CD163 marker can be used in the complex diagnosis of the causes of refractoriness to the first and subsequent lines of therapy.

Key words: Hodgkin lymphoma, marker, CD163, prognosis

For citation: Minaev M.S., Perfilova E.A., Diakonov D.A. et al. Prospects for predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma by morphometric analysis of CD163-positive macrophages. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):47–53. (In Russ.).

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — моноклональная В-клеточная лимфоидная опухоль с реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения выделено 4 гистологических варианта заболевания: нодулярный склероз, смешанно-клеточный, богатый лимфоцитами и лимфоидное истощение [1, 2]. Патологический процесс характеризуется относительно благоприятным прогнозом. Тем не менее в 15–20 % случаев отмечаются отсутствие ответа на стандартную химиотерапию 1-й линии, развитие ранних рецидивов и рефрактерность к последующим линиям высокодозной полихимиотерапии. В дальнейшем это приводит к необходимости проведения аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [3].

Наиболее часто встречающийся вариант кЛХ — нодулярный склероз (60–80 % всех случаев кЛХ). Он характеризуется развитием в лимфатических узлах коллагеновых фиброзных тяжей, формирующих нодули, внутри которых локализуются крупные опухолевые элементы, трансформирующиеся из В-клеток герминативного центра фолликула, известные как клетки Рид–Штернберга и Ходжкина [4, 5]. В значительном количестве в лимфоидной ткани обнаруживается реактивный неоднородный фон опухолевого микроокружения, представленный Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмочитами, а также макрофагально-гистиоцитарными элементами [6–8].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению вопроса взаимосвязи опухолевого субстрата с клетками микроокружения. В источниках литературы встречаются данные, указывающие на то, что опухоль-ассоциированные макрофаги могут играть важную роль при ответе на терапию кЛХ ингибиторами иммунных контрольных точек за счет экспрессии коингибирующих лигандов [9]. Установлено, что опухолевый субстрат характеризуется высокой степенью

фенотипической и функциональной гетерогенности, обладает противовоспалительной и проонкогенной активностью, модулирует другие клетки микроокружения, способен определять резистентность к химиотерапии и участвовать в формировании защиты к иммунному ответу [10].

Морфометрическая оценка CD163-положительных макрофагов при кЛХ может выступить эффективным и перспективным методом представления их как потенциальных предикторов течения заболевания. Известно, что маркер CD163 достаточно специфичен и проявляет экспрессию преимущественно в макрофагах и гистиоцитах [11].

В отдельных работах отечественных и иностранных авторов, посвященных изучению CD163-экспрессирующих клеток, отмечено, что повышение их относительного количества считается значимым прогностическим биомаркером течения нодулярного склероза кЛХ. Уровень экспрессии данного белка коррелирует с риском развития рецидива заболевания и общей выживаемостью пациентов [12–16]. Однако результаты исследований носят преимущественно описательный характер и не нашли своего применения в повседневной практике.

Таким образом, актуальным и целесообразным остается изучение прогностического значения клеток опухолевого микроокружения при кЛХ. Качественная и количественная оценка CD163-макрофагов расширит представление о взаимодействии опухоль-ассоциированных клеток микроокружения с опухолевым субстратом. Применение морфометрического подсчета макрофагов в срезах лимфатических узлов с использованием современного программного обеспечения для анализа изображений позволит прогнозировать течение нодулярного склероза кЛХ в зависимости от относительного содержания CD163-экспрессирующих элементов.

Цель исследования — определить прогностическое значение CD163-экспрессирующих макрофагов при нодулярном склерозе кЛХ.

Материалы и методы

Для исследования использовали парафиновые блоки биопсийного материала лимфатических узлов 45 пациентов, проходивших в период с 2006 по 2018 г. лечение в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА с диагнозом «лимфома Ходжкина, нодулярный склероз». Обследуемые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n = 17$) вошли больные, достигшие полной ремиссии при проведении стандартной полихимиотерапии 1-й линии по схеме BEACOPP-14 (условно благоприятное течение заболевания). Во 2-ю группу ($n = 28$) включены пациенты с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на терапию 1-й и последующих линий, впоследствии получившие аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (условно неблагоприятное течение заболевания). В изучаемых группах соотношение мужчин и женщин составляло 1:1. Медиана возраста – 36 лет. Согласно критериям классификации Ann Arbor (модификация Cotswold) чаще встречались пациенты со II стадией. Большинство больных ($n = 32$) получали лечение по схеме BEACOPP-14. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 7 пациентам: аутологичная – 6, аллогенная – 1 (см. таблицу).

Для идентификации и визуализации CD163-положительных клеток в исследуемом материале использовали иммуногистохимический метод окрашивания. Экспрессию антигена CD163 (клон MRQ-26, Cell Marque, США) на мембране макрофагов выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов EnVISION+ (Dako). Постановку реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом систем визуализации Dako. Патоморфологическую оценку и подсчет относительного числа CD163-экспрессирующих макрофагов выполняли на световом микроскопе LeicaDM 1000 (Германия) со встроенной фото- и видеокамерой с помощью программного обеспечения анализа изображений ImageScope Color (версия M) с окулярами $\times 10$ при объективах $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$. Исследования для каждого образца проводились в 10 полях зрения. Морфометрический подсчет относительного числа CD163-положительных клеток выполняли в поле зрения, равном $0,33 \text{ мм}^2$.

Для статистической обработки данных применяли программу STADIA. При сравнении количественных показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и V Крамера. При оценке качественных признаков применяли χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йейтса. В случаях малого числа наблюдений анализ проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера (F). Общую, безрецидивную и бессобытийную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением соответствующих кривых. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов с диагнозом «лимфома Ходжкина, нодулярный склероз» ($n = 45$)

Hodgkin lymphoma nodular sclerosis patient characteristics ($n = 45$)

Показатель Parameter	Значение Value
Лечение, n (%): Treatment, n (%):	
полихимиотерапия 1-й линии (BEACOPP-14) 1 st line therapy (BEACOPP-14)	32 (71,3)
полихимиотерапия 1-й линии (ABVD) 1 st line therapy (ABVD)	3 (6,6)
полихимиотерапия 2-й и последующих линий 2 nd and subsequent lines of therapy	3 (6,6)
аутологичная ТГСК autologous HSCT	6 (13,3)
аллогенная ТГСК allogenic HSCT	1 (2,2)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	23 (51,1)
женский female	22 (48,9)
Медиана возраста на момент постановки диагноза (Q1–Q3), лет Median age at the time of diagnosis, (Q1–Q3), years	36 (28–41)
Стадия, n (%): Stages, n (%):	
I	2 (4,4)
II	20 (44,6)
III	12 (26,6)
IV	11 (24,4)
Международный прогностический индекс (IPS), n (%): International Prognostic Score (IPS), n (%):	
0	10 (22,3)
1–2	32 (71,1)
≥ 3	3 (6,6)

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Результаты

На гистологических срезах лимфатических узлов установлены различия в характере расположения и относительном количестве CD163-экспрессирующих макрофагов у пациентов обеих исследуемых групп (рис. 1). Так, у больных 1-й группы макрофаги в препаратах локализовались в отдалении от фиброзных тяжей, располагаясь неравномерно в нодулях в виде небольших или умеренных скоплений с несколько эксцентричным распределением по отношению к лимфоидным узелкам. У пациентов 2-й группы указанные CD163-положительные клетки находились вдоль фиброзных тяжей или на границе между ними и нодулями (циркулярно по периферии нодуля), что напоминало своего рода «барьер», ограждающий опухолевый субстрат от условно здоровой ткани (рис. 2). При сопоставлении

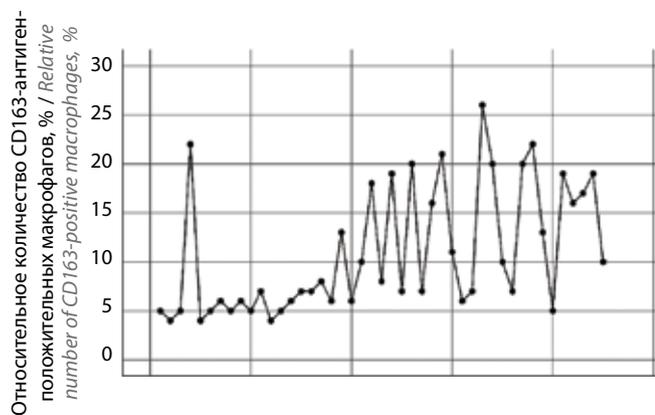


Рис. 1. Относительное количество CD163-антигенположительных макрофагов
 Fig. 1. Relative number of CD163-positive macrophages

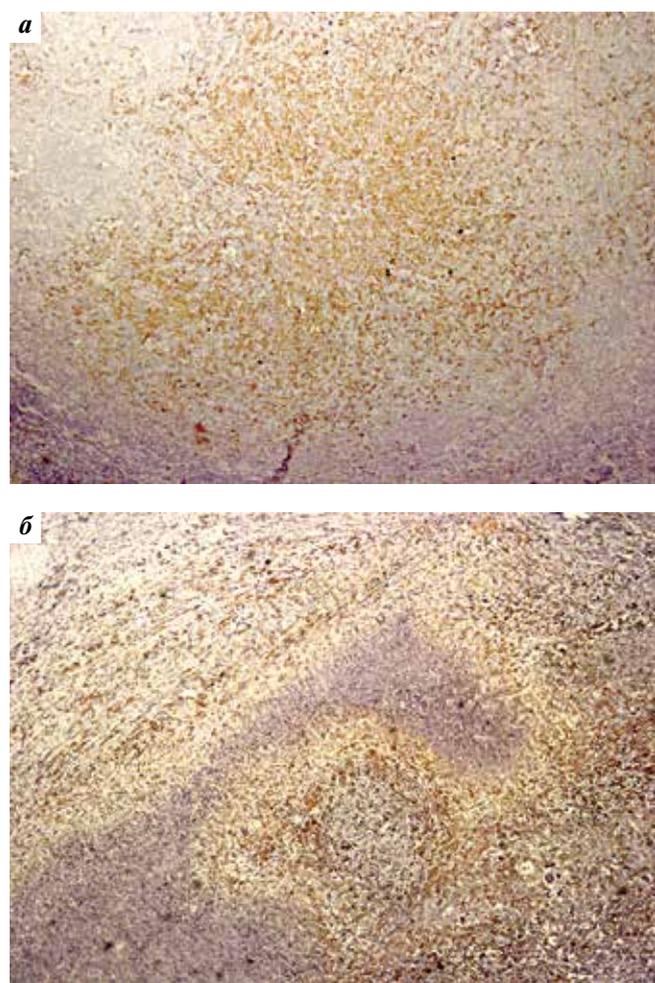


Рис. 2. Расположение CD163-положительных макрофагов в лимфатическом узле у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп (иммуногистохимическая реакция HRP/DAB, × 50)
 Fig. 2. Localization of CD163-positive macrophages in the lymph node of group 1 (a) and group 2 (b) patient (HRP/DAB immunohistochemical reaction, × 50)

результатов, полученных в 1-й и 2-й группах, установлены статистические различия в характере расположения CD163-положительных клеток ($p = 0,001$; $\chi^2 = 27,33$; отношение шансов/отношение рисков 0,0089/0,2071).

С помощью морфометрического подсчета опухоль-ассоциированных клеток выявлены статистически значимые различия относительного количества CD163-экспрессирующих макрофагов в сравниваемых группах. У пациентов 1-й группы медиана количества CD163-положительных макрофагов статистически значимо ниже по сравнению с таковой у больных 2-й группы: 5,5 (5,0–6,6) % против 13 (7,5–19) % ($p = 0,001$). Достоверных различий по характеру распределения CD163-положительных клеток и относительно их содержанию в лимфатических узлах у больных кЛХ в зависимости от пола, возраста, стадии заболевания и Международного прогностического индекса не получено.

При оценке ROC-кривой установлен оптимальный пороговый уровень экспрессии исследуемого биомаркера – 11 % положительно маркированных клеток с учетом чувствительности 77,8 % и специфичности 72,2 %. Площадь под ROC-кривой составила 0,676 (рис. 3). На основании этих результатов пациентов разделили на группы с высоким (≥ 11 %) и низким (< 11 %) содержанием CD163-положительных опухоль-ассоциированных клеток.

В результате сопоставления зависимости течения заболевания с относительным числом CD163-положительных макрофагов установлены статистически значимые различия. Так, высокое относительное число CD163-антигенположительных клеток (≥ 11 %) чаще встречалось в группе с условно неблагоприятным течением заболевания, чем с благоприятным, в которой высокое содержание маркера не наблюдалось: 58,1 % против 0 % ($p < 0,001$). Низкая доля данных макрофагов в 1,2 раза чаще выявлена у пациентов 1-й группы.

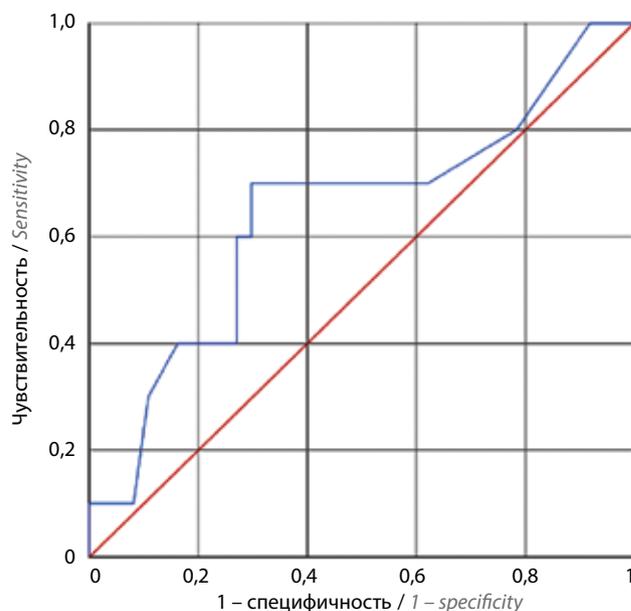


Рис. 3. ROC-кривая для переменной CD163 у пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина
 Fig. 3. ROC-curve for CD163 in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma patients

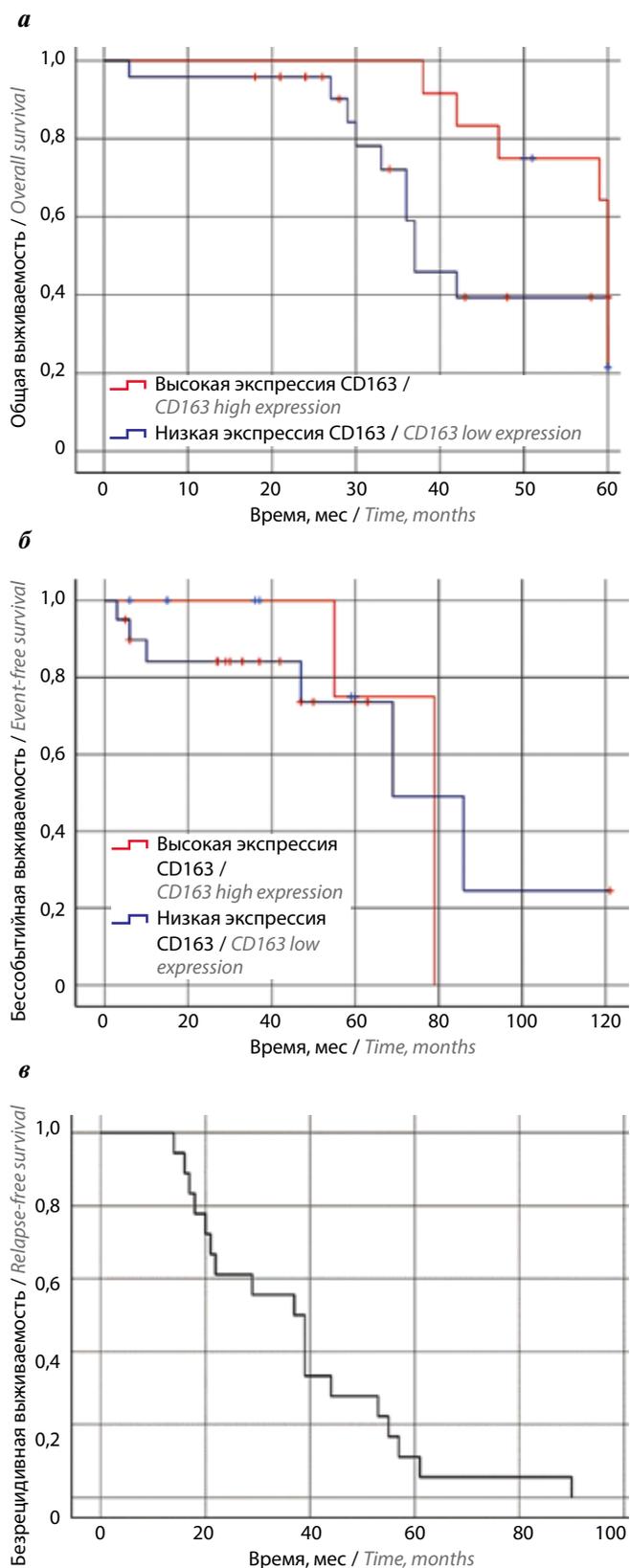


Рис. 4. Выживаемость пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина в зависимости от уровня экспрессии CD163: а – общая выживаемость; б – бессобытийная выживаемость; в – безрецидивная выживаемость

Fig. 4. Survival of patients with nodular sclerosing Hodgkin lymphoma depending on the CD163 expression level: а – overall survival; б – event-free survival; в – relapse-free survival

Между исследуемыми признаками отмечена относительно сильная взаимосвязь (V-критерий Крамера 0,566).

На основании мониторинга продолжительности жизни больных нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина установлено, что медиана 5-летней общей выживаемости в группе с высоким содержанием CD163-антигенположительных макрофагов соответствовала 60 мес (95 % доверительный интервал 59,4–60,6) по отношению к группе с низким его уровнем – 36 мес (95 % доверительный интервал 30,1–41,9) (рис. 4а). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с высоким уровнем CD163-положительных макрофагов составила 79 мес против 69 мес в группе с низким их уровнем. Различия не имели статистической значимости (рис. 4б). У 17 пациентов 1-й группы медиана безрецидивной выживаемости составила 39 мес (рис. 4в).

Обсуждение

Макрофаги принимают участие в патогенезе многих онкологических и онкогематологических заболеваний, в том числе кЛХ, о чем сообщают разные зарубежные авторы [11, 13, 14]. Однако такие исследования немногочисленны. Традиционные маркеры для выявления данной популяции клеток с использованием антител CD163, CD68, CD206 демонстрируют высокий диагностический и прогностический потенциал. Согласно данным литературы использование маркера CD68 и его изолированная оценка позволяют судить о роли опухоли-ассоциированных макрофагов в прогнозе течения лимфомы Ходжкина. Выявлено, что уровень экспрессии данного белка коррелирует с рецидивом заболевания и общей выживаемостью пациентов [11]. В результате оценки профиля гена макрофагальных элементов установлено, что увеличение экспрессии CD68 в гистологических препаратах связано со снижением беспрогрессивной выживаемости и повышением вероятности развития рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток [14]. Однако вышеуказанное моноклональное антитело является относительно неспецифичным, может экспрессировать на гранулоцитарных и дендритных клетках, фибробластах, клетках Купфера и остеокластах, что снижает его значимость как самостоятельного предикторного фактора течения заболевания. В результате оценки динамики содержания CD206-антигенположительных макрофагов установлено, что повышение их относительного количества в ткани лимфатических узлов ассоциировано с более продвинутыми стадиями кЛХ [17].

Одним из специфичных маркеров макрофагальных клеток считается моноклональное антитело CD163 (клон MRQ-26). В нашем исследовании маркер использовался для выявления клеток линии макрофагов/моноцитов с помощью иммуногистохимических методов. Морфометрический анализ позволил достаточно полно оценить относительное количество

CD163-положительных макрофагов, а также сопоставить полученные результаты с клиническими характеристиками 45 пациентов с нодулярным склерозом кЛХ, сформировать дополнительные морфологические критерии прогноза течения заболевания. Отмечено, что относительное количество CD163-положительных экспрессирующих клеток статистически значимо меньше у больных 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы.

Подобные данные получены авторами из Южной Кореи, Саудовской Аравии и Германии [18]. Установлено, что высокое содержание CD163-положительных клеток ассоциировано с большей общей и безрецидивной выживаемостью. Однако абсолютных значений количества маркированных элементов в данных работах не приводилось.

В процессе анализа гистоархитектоники и иммунофенотипической картины рисунка лимфатических узлов установлены особенности расположения CD163-положительных клеток в гистологических препаратах. Так, у больных с благоприятным течением патологического процесса макрофаги в препарате локализовались в отдалении от фиброзных тяжей, располагаясь неравномерно в лимфоидных нодулях в виде небольших или умеренных скоплений. У обследуемых с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на лечение 1-й и последующих линий CD163-положительные клетки располагались радикально вдоль фиброзных тяжей или на границе между ними и нодулями.

Таким образом, впервые получены данные, характеризующие CD163-экспрессирующие макрофаги и их

морфологические и морфометрические особенности. Результаты исследований могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом кЛХ на группы риска уже на этапе диагностики для прогнозирования ответа на инициальной стадии терапии, а также для определения персонализированных подходов к лечению.

Заключение

Установлено, что характер тканевого распределения, а также количественный подсчет субпопуляционного состава реактивного макрофагального микроокружения опухолевой ткани у больных нодулярным склерозом кЛХ могут использоваться в качестве дополнительных морфологических критериев прогнозирования ответа на терапию 1-й линии. При благоприятном прогнозе течения заболевания макрофаги в препарате, как правило, локализованы в отдалении от фиброзных тяжей, распределены неравномерно в виде небольших или умеренных скоплений с эксцентричным распределением клеток по отношению к лимфоидным нодулям. Для пациентов с рефрактерной формой кЛХ характерным оказалось расположение CD163-положительных элементов преимущественно на границе между фиброзными тяжами и нодулями (циркулярно по периферии нодулей). Повышение относительного количества CD163-экспрессирующих кариоцитов типично для больных с минимальным ответом на стандартную терапию 1-й линии. Иммуногистохимическое определение маркера CD163 может использоваться в комплексной диагностике причин рефрактерности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов В.П., Романов В.С. Клинико-морфологические параллели при классической лимфоме Ходжкина. Медицинский альманах 2017;247:91–5. [Smirnov V.P., Romanov V.S. Clinical and morphological parallels in classic Hodgkin's lymphoma. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac* 2017;247:91–5. (In Russ.).]
- Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани. Архив патологии 2019;81(3):59–65. [Polyatskin I.L., Artem'eva A.S., Krivolapov Yu.A. Revised WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors, 2017 (4th edition): lymphoid tissue tumors. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2019;81(3):59–65. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20198103159.
- Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2018;11(3):234–40. [Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: The experience in the N.I. Pirogov Russian national Medical center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2018;11(3):24–40. (In Russ.).]
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки-Веди, 2018. 356 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2018, 356 p. (In Russ.).]
- Jaffe E., Arber D., Campo E. et al. *Hematopathology*. 2nd edn. Elsevier, 2016. 1216 p.
- Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина, 2019. С. 190–196. [Nasr M.R., Perry A.M., Skrabek P. *Lymph node pathology for clinicians*. Translation from English edited by Yu.A. Krivolapov. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2019. Pp. 190–196. (In Russ.).]
- Минаев М.С., Дьяконов Д.А., Перфилова Е.А. и др. Особенности локализации и количественная оценка содержания CD163-позитивных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина. Вестник гематологии 2019;15(4):44–5. [Minaev M.S., Diakonov D.A., Perfilova E.A. et al. Localization features and quantitative assessment of CD163-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma. *Vestnik gematologii* 2019;15(4):44–5. (In Russ.).]

- phoma. Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology 2019;15(4):44–5. (In Russ.).
8. Bain B.J., Matutes E. Lymphoid Malignancies: An Atlas of Investigation and Management. Clinical Publishing, 2007. 152 p.
 9. Медведовская Е.Г. Клинические и биологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 124 с. [Medvedovskaya E.G. Clinical and biological prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2018. 124 p. (In Russ.).]
 10. Тумян Г.С. Клиническая и иммунофенологическая характеристика лимфомы Ходжкина. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 37 с. [Tumyan G.S. Clinical and immunomorphological characteristics of Hodgkin's lymphoma. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2004. 37 p. (In Russ.).]
 11. Al Sayed Ahmed H., Raslan W.F., Deifalla A.H.S., Fathallah M.D. CD163 is a predictive biomarker for prognosis of classical Hodgkin's lymphoma in Saudi patients. Mol Clin Oncol 2019;11(1):67–76. DOI: 10.3892/mco.2019.1850.
 12. Harris J.A., Jain S., Ren Q. et al. CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical hodgkin lymphoma. Diagn Pathol 2012;7(1):12. DOI: 10.1186/1746-1596-7-12.
 13. Koh Y.W., Park C.S., Yoon D.H. et al. CD163 expression was associated with angiogenesis and shortened survival in patients with uniformly treated classical Hodgkin lymphoma. PLoS One 2014;9(1):e87066. DOI: 10.1371/journal.pone.0087066.
 14. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;362(110):875–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0905680.
 15. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Internet Archive, 2017. 435–438 p.
 16. Мамаев Н.Н., Афанасьев Б.В., Ганапиев А.А. и др. Гематология. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. СПб.: СпецЛит, 2019. 656 с. [Mamaev N.N., Afanasiev B.V., Ganapiev A.A. et al. Hematology. Physician Guide. Ed. N.N. Mamaev. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2019. 656 p. (In Russ.).]
 17. Arlt A., von Bonin F., Rehberg T. et al. High CD206 levels in Hodgkin lymphoma-educated macrophages are linked to matrix-remodeling and lymphoma dissemination. Mol Oncol 2020;14(3):571–89. DOI: 10.1002/1878-0261.12616.
 18. Werner L., Dreyer J.H., Hartmann D. et al. Tumor-associated macrophages in classical Hodgkin lymphoma: hormetic relationship to outcome. Sci Rep 2020;10(1):9410. DOI: 10.1038/s41598-020-66010-z.

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией патоморфологии кандидату медицинских наук Дмитрию Андреевичу Дьяконову за бескорыстную помощь в процессе научных исследований, коллективу лаборатории за качественную и оперативную работу, а также медицинскому директору ГК «МедИнвестГрупп» Алексею Александровичу Кузьмину, поддерживавшему исследования на начальном этапе и дававшему рекомендации по написанию статьи. Авторы отдельно благодарят администрацию института и Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере за доверие и финансовую поддержку исследования.

Acknowledgment. Authors express thanks to the Head of Pathomorphology Laboratory, PhD D.A. Dyakonov for his selfless assistance in scientific research; to the laboratory staff for high-quality work; as well as to the Medical director of MedInvestGroup, A.A. Kuzmin for his research support at the initial stage and manuscript writing recommendations. The authors are grateful to the administration of the Institute and the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology for their trust and financial support of the study.

Вклад авторов

М.С. Минаев: сбор, систематизация и интерпретация клинических данных, выполнение практической части исследования, статистический анализ данных;
 Е.А. Перфилова: написание текста рукописи, выполнение практической части исследования, статистический анализ и интерпретация данных;
 Д.А. Дьяконов: разработка концепции и дизайна исследования, формулировка выводов;
 А.А. Кузьмин, Д.М. Коновалов: проверка критически важного интеллектуального содержания статьи, формулировка выводов;
 Н.Б. Павлова: анализ и интерпретация данных;
 И.В. Парамонов: организация проведения исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Authors' contributions

M.S. Minaev: collection, systematization and interpretation of clinical data, practical part of the study, statistical analysis;
 E.A. Perfilova: article writing, practical part of the study, statistical analysis, data interpretation;
 D.A. Diakonov: study concept and design, conclusions;
 A.A. Kuzmin, D.M. Konovalov: article editing, conclusions;
 N.B. Pavlova: data analysis and interpretation;
 I.V. Paramonov: study organization, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Минаев / M.S. Minaev: <https://orcid.org/0000-0001-8106-6391>
 Е.А. Перфилова / E.A. Perfilova: <https://orcid.org/0000-0002-1138-9184>
 Д.А. Дьяконов / D.A. Diakonov: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>
 Д.М. Коновалов / D.M. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

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», Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (грант по договору № 14160ГУ/2019).

Financing. The study was performed with the support of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency and Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (grant under contract No. 14160GU/2019).

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 20.10.2020.

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 Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency. Protocol No. 31 dated 20.10.2020.

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

Статья поступила: 29.10.2020. **Принята к публикации:** 10.12.2020.

Article submitted: 29.10.2020. **Accepted for publication:** 10.12.2020.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-54-63



Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования

А.В. Фёдорова¹, Г.А. Клясова¹, И.Н. Фролова¹, С.А. Хрульнова¹, А.В. Ветихина², Т.С. Капорская², И.В. Молчанова³, Российская группа исследователей по изучению инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²ГБУЗ Иркутская округа «Знак почета» областная клиническая больница; Россия, 664049 Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100;

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 70

Контакты: Анастасия Владимировна Фёдорова mirnas19@yandex.ru

Цель исследования – изучить антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования.

Материалы и методы. Чувствительность к антибактериальным препаратам у изолятов *Enterococcus* spp., выделенных в рамках проспективного многоцентрового исследования, была изучена методом серийных микроразведений в бульоне (Институт клинических и лабораторных стандартов США (CLSI), 2018), к даптомицину – методом градиентной диффузии (bioMérieux, Франция). Скрининг для выявления высокого уровня устойчивости к аминогликозидам проводили на агаре Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания).

Результаты. Изучена чувствительность 366 *E. faecium* (157 штаммов в 2002–2009 гг. и 209 штаммов в 2010–2017 гг.) и 86 *E. faecalis* (44 штамма в 2002–2009 гг. и 42 штамма в 2010–2017 гг.). Во 2-й период исследования (2010–2017 гг.) среди *E. faecium* увеличилась доля штаммов, устойчивых к ванкомицину, – с 8,3 до 23,4 % ($p = 0,0001$), выделены 2 линезолид-устойчивых штамма. Все ванкомицин-устойчивые и линезолид-устойчивые *E. faecium* сохраняли чувствительность к даптомицину и тигециклину. В анализируемые периоды практически с одинаковой частотой были детектированы чувствительные штаммы *E. faecium* к тетрациклину (73,9 и 74,6 % соответственно) и отмечено некоторое увеличение чувствительных штаммов к хлорамфениколу (74,5 и 82,3 %). Доля *E. faecium*, чувствительных к высоким дозам аминогликозида, статистически значимо возросла в 2010–2017 гг. по сравнению с 2002–2009 гг. Минимальное число чувствительных *E. faecium* (менее 5 %) было определено к эритромицину, левофлоксацину, ампициллину, пенициллину.

Все штаммы *E. faecalis* были чувствительны к тигециклину, линезолиду и тейкопланину, выявлен только 1 штамм, умеренно резистентный к ванкомицину. У *E. faecalis* осталась неизменной высокая чувствительность к ампициллину (97,7 и 97,6 % соответственно). Во 2-й период исследования доля *E. faecalis*, чувствительных к пенициллину, статистически значимо снизилась с 97,7 до 76,2 %, к левофлоксацину – с 59,1 до 31,0 %, к высоким дозам стрептомицина – с 52,3 до 31,0 % и гентамицина – с 47,7 до 26,2 %; к хлорамфениколу – осталась неизменной (52,3 и 50,0 % соответственно); к эритромицину и тетрациклину – была минимальной, особенно во 2-й период исследования (19,0 и 14,3 % соответственно).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали более высокие показатели антибиотикорезистентности среди *E. faecium*, которые заключались в увеличении доли ванкомицин-резистентных *E. faecium* и появлении линезолид-резистентных штаммов. У штаммов *E. faecalis* осталась неизменной высокая чувствительность к ампициллину, но было отмечено увеличение резистентности к пенициллину и аминогликозидам.

Ключевые слова: инфекция кровотока, гемобластоз, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, антибиотикорезистентность, ванкомицин-устойчивые энтерококки

Для цитирования: Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н. и др. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. Онкогематология 2021;16(1):54–63.

Antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, isolated from blood culture of patients with hematological malignancies during different study periods

A.V. Fedorova¹, G.A. Klyasova¹, I.N. Frolova¹, S.A. Khrulnova¹, A.V. Vetokhina², T.S. Kaporskaya², I.V. Molchanova³, on behalf of Russian Group for bloodstream infection in hematology

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award; 100 Yubileynyy Mikrorayon, Irkutsk 664003, Russia;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia

Contacts: Anastasiya Vladimirovna Fedorova mirnas19@yandex.ru

Objective: to determine antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from blood culture of hematological patients during different study periods.

Materials and methods. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus* spp., collected as part of the multicenter study was tested by the broth microdilution method (USA Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2018), to daptomycin by Etest (bioMérieux, France). High-level gentamicin resistance (HLGR) and high-level streptomycin resistance (HLSR) was performed by the agar dilution method (CLSI (Oxoid, UK), 2018).

Results. The susceptibility of 366 *E. faecium* (157 in 2002–2009 and 209 in 2010–2017) and 86 *E. faecalis* (44 in 2002–2009 and 42 in 2010–2017) was studied. In the second study period (2010–2017) the rise of vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) increased from 8.3 % to 23.4 % ($p = 0.0001$), and two linezolid-resistant (LREF) were identified. All VREF and LREF remained susceptible to daptomycin and tigecycline. The rate of susceptible to tetracycline *E. faecium* remained the same (73.9 and 74.6 %), and an increase in susceptibility to chloramphenicol (74.5 and 82.3 %) was observed. Susceptibility of *E. faecium* to tetracycline was detected with almost the same rate and in a part of isolates, the increase of susceptibility to chloramphenicol was registered during the analyzed periods. The rise of *E. faecium* susceptible to HLGR and HLSR has increased significantly in 2010–2017 compared to 2002–2009. Erythromycin, levofloxacin, ampicillin and penicillin had the least activity against *E. faecium* (less than 5 %).

All *E. faecalis* were susceptible to tigecycline, linezolid, and teicoplanin. Only one of *E. faecalis* had intermediate resistance to vancomycin. High susceptibility to ampicillin in *E. faecalis* remained unchanged (97.7 and 97.6 %, respectively). In the second period of the study the rise of susceptible *E. faecalis* decreased significantly to penicillin (from 97.7 % to 76.2 %), to levofloxacin (from 59.1 % to 31 %), to HLSR (from 52.3 % to 31 %), and to HLGR (from 47.7 % to 26.2 %), remained unchanged to chloramphenicol (52.3 % and 50 %) and was minimal to erythromycin and tetracycline.

Conclusion. The study demonstrated higher rates of antibiotic resistance among *E. faecium*, which consisted of an increase in VREF and the appearance of linezolid-resistant strains. High susceptibility to ampicillin remained in *E. faecalis*, but there was an increase in resistance to penicillin and aminoglycosides.

Key words: bloodstream infection, hemoblastosis, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, resistance to antibiotics, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.

For citation: Fedorova A.V., Klyasova G.A., Frolova I.N. et al. Antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, isolated from blood culture in patients with hematological malignancies during different periods of the study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):54–63. (In Russ.).

Введение

Энтерококки занимают одну из лидирующих позиций среди возбудителей инфекций кровотока у больных с опухолями системы крови. По данным литературы, частота детекции *Enterococcus* spp. из гемокультуры варьирует от 6 до 16 % в клиниках разных стран [1, 2], а у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток достигает 38 % в отдельных исследованиях [3, 4]. В России у больных с опухолями системы крови среди всех возбудителей инфекций кровотока доля *Enterococcus* spp., выделенных в рамках многоцентровых исследований в 2003–2005 и 2003–2008 гг., составила 10,5 и 10,3 % соответственно. В этиологической структуре *Enterococcus faecium* преобладали над *Enterococcus faecalis* и составляли 78 % против 20 % [5, 6]. *Enterococcus* spp. занимали 3-е место среди микроорганизмов, выделенных из гемокультуры, после *Escherichia coli* (18,5 и 17,8 % соответственно) и коагулазонегативного стафилококка (18,4 и 17,4 % соответственно) [5–7].

Чувствительность к антибиотикам у разных видов *Enterococcus* spp. различается. Штаммы *E. faecium* в сравнении с *E. faecalis* проявляют более высокие показатели антибиотикорезистентности к большинству антимикробных препаратов. В последнее время наблюдается увеличение доли нечувствительных к ванкомицину *Enterococcus* spp.

Цель исследования – изучение антибиотикорезистентности *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования.

Материалы и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование были включены клинические штаммы *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенные из гемокультуры от больных с опухолями системы крови и симптомами инфекции, находившихся на лечении в гематологических отделениях 10 лечебных учреждений 8 городов (Москва,

Новосибирск, Иркутск, Челябинск, Барнаул, Самара, Сургут, Ростов-на-Дону) в рамках проспективного многоцентрового исследования. Выделение и первичную идентификацию *Enterococcus* spp. проводили в локальных микробиологических лабораториях. Окончательную видовую идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам выполняли в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии НМИЦ гематологии.

Видовая идентификация и хранение изолятов. В НМИЦ гематологии идентификацию *Enterococcus* spp. до вида с 2002 по 2011 г. проводили на идентификационной системе BBL Crystal Gram-positive ID Kit (Becton Dickinson, США), с 2012 по 2017 г. – методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Для идентификации полученных изолятов до вида брали изолированные колонии бактерий. Ионизацию бактериальных белков осуществляли с помощью специального реагента – матрицы (α -циано-4-гидроксикоричная кислота и раствор, содержащий 50 % ацетонитрила и 2,5 % трифторуксусной кислоты). Идентификацию проводили в автоматическом режиме с использованием программы MALDI Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше. Изоляты хранили при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне (Oxoid, Великобритания) с добавлением 20 % глицерина (Sigma-Aldrich, США).

Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Чувствительность *Enterococcus* spp. ко всем антимикробным препаратам, кроме аминогликозидов и даптомицина, определяли методом серийных микро-разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания) с использованием 96-луночных планшетов в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [8]. Скрининг для выявления высокого уровня устойчивости к аминогликозидам проводили на агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания), содержащем гентамицин 500 мкг/мл и стрептомицин 2000 мкг/мл (CLSI, 2018). Чувствительность ванкомицин-устойчивых *Enterococcus* spp. к даптомицину исследовали методом градиентной диффузии (E-тест, bioMérieux, Франция). Интерпретацию результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp. к ванкомицину, линезолиду, даптомицину, левофлоксацину, тетрациклину, хлорамфениколу, ампициллину, пенициллину и эритромицину проводили на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с критериями CLSI (2018), к тигециклину – согласно критериям Европейского комитета по определению

чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), version 8.1, 2018). Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp. к антимикробным препаратам представлены в табл. 1 [8, 9].

Таблица 1. Критерии интерпретации определения чувствительности *Enterococcus* spp. к антимикробным препаратам [8, 9]

Table 1. Interpretive criteria of antimicrobial susceptibility test for *Enterococcus* spp. [8, 9]

Антимикробный препарат Antimicrobial agent	Значения минимальных подавляющих концентраций, мкг/мл Minimum inhibitory concentrations, $\mu\text{g/ml}$		
	Чувствительные Susceptible	Умеренно резистентные Intermediate	Резистентные Resistant
Даптомицин Daptomycin	≤ 4	–	–
Тигециклин* Tigecycline*	$\leq 0,25$	–	$> 0,5$
Линезолид Linezolid	≤ 2	4	≥ 8
Тейкопланин Teicoplanin	≤ 8	16	≥ 32
Ванкомицин Vancomycin	≤ 4	8–16	≥ 32
Хлорамфеникол Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32
Тетрациклин Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16
Стрептомицин Streptomycin	≤ 2000	–	> 2000
Гентамицин Gentamicin	≤ 500	–	> 500
Эритромицин Erythromycin	$\leq 0,5$	1–4	≥ 8
Левифлоксацин Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8
Ампициллин Ampicillin	≤ 8	–	≥ 16
Пенициллин Penicillin	≤ 8	–	≥ 16

*Критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), 2018.

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria, 2018.

При интерпретации результатов чувствительности *Enterococcus* spp. использовали следующие показатели: чувствительные, умеренно резистентные, резистентные, МПК – минимальная концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма

in vitro, МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов). Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *E. faecalis* ATCC® 29212 и *E. faecalis* ATCC® 51299.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программы WHONET, версия 5.6. Для сравнения признаков применяли двусторонний точный критерий Фишера.

Результаты

Чувствительность *E. faecium* к антимикробным препаратам. Всего было исследовано 366 *E. faecium*, из них 157 штаммов были выделены в 2002–2009 гг. и 209 штаммов – в 2010–2017 гг. Результаты оценки чувствительности представлены в табл. 2 и на рис. 1. При сравнении 2 периодов исследования доля ванкомицин-резистентных *E. faecium* (VREF) статистически значимо увеличилась с 8,3 % (2002–2009 гг.) до 23,4 % (2010–2017 гг.)

($p = 0,0001$), а значения МПК₉₀ ванкомицина возросли с 2 до 1024 мкг/мл. Доля резистентных к тейкопланину *E. faecium* возросла в меньшей степени (с 7,6 до 12,9 %; $p = 0,12$), значения МПК₉₀ увеличились с 0,5 до 64 мкг/мл.

Все VREF были чувствительными к даптомицину, значения МПК₉₀ были идентичными в исследуемые периоды и составили 3 мкг/мл. Доля VREF, имевших МПК даптомицина от 3 до 4 мкг/мл, также была сопоставимой и определена для 2 (15,4 %) из 13 VREF в 2002–2009 гг. и для 5 (10,2 %) из 49 VREF в 2010–2017 гг.

К тигециклину все *E. faecium* были чувствительны в оба периода исследования. В более поздний период наблюдалось увеличение МПК₉₀ до 0,125 мкг/мл в сравнении с МПК₉₀ 0,064 мкг/мл, регистрируемое в 2002–2009 гг.

Линезолид сохранял высокую активность среди исследуемых *E. faecium*. В 1-й анализируемый период исследования к линезолиду были чувствительны все

Таблица 2. Чувствительность *Enterococcus faecium* к антимикробным препаратам в разные периоды исследования

Table 2. The susceptibility of *Enterococcus faecium* to antimicrobial agents during different study periods

Антимикробный препарат Antimicrobial agent	Чувствительность <i>E. faecium</i> к антимикробным препаратам, n (%) Antimicrobial susceptibility of <i>E. faecium</i> , n (%)						p
	2002–2009 (n = 157)			2010–2017 (n = 209)			
	Чувствительные Susceptible	Умеренно резистентные Intermediate	Резистентные Resistant	Чувствительные Susceptible	Умеренно резистентные Intermediate	Резистентные Resistant	
Тигециклин Tigecycline	157 (100)	0	0	209 (100)	0	0	1,0
Линезолид Linezolid	157 (100)	0	0	207 (99)	0	2 (1)	0,51
Тейкопланин Teicoplanin	145 (92,4)	0	12 (7,6)	182 (87,1)	0	27 (12,9)	0,12
Ванкомицин Vancomycin	144 (91,7)*	0	13 (8,3)	160 (76,6)*	0	49 (23,4)	0,0001
Хлорамфеникол Chloramphenicol	117 (74,5)	23 (14,7)	17 (10,8)	172 (82,3)	28 (13,4)	9 (4,3)	0,09
Тетрациклин Tetracycline	116 (73,9)	3 (1,9)	38 (24,2)	156 (74,6)	2 (1)	51 (24,4)	0,9
Стрептомицин Streptomycin	42 (26,8)*	–	115 (73,2)	111 (53,1)*	–	98 (46,9)	<0,0001
Гентамицин Gentamicin	11 (7)*	–	143 (93)	48 (23)*	–	161 (77)	<0,0001
Эритромицин Erythromycin	8 (5,1)	11 (7,0)	138 (87,9)	12 (5,7)	19 (9,1)	178 (85,2)	0,82
Левифлоксацин Levofloxacin	8 (5,1)	1 (0,6)	148 (94,3)	8 (3,8)	1 (0,5)	200 (95,7)	0,61
Ампициллин Ampicillin	0	0	157 (100)	5 (2,4)	0	204 (97,6)	0,07
Пенициллин Penicillin	0	0	157 (100)	4 (1,9)	0	205 (98,1)	0,14

* $p < 0,05$.

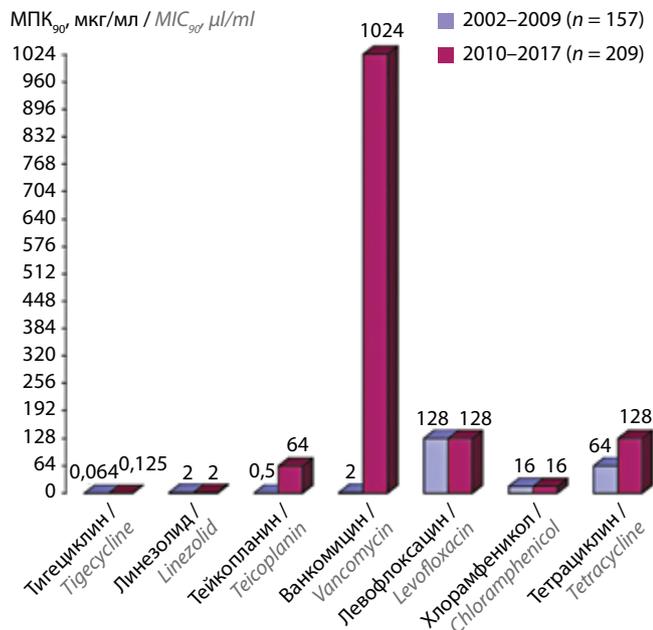


Рис. 1. Распределение значений МПК₉₀ *Enterococcus faecium* (n = 366) в разные периоды исследования. Здесь и на рис. 2: МПК – минимальная подавляющая концентрация; МПК₉₀ – МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов

Fig. 1. Distribution of *Enterococcus faecium* (n = 366) MIC₉₀ values during different study periods. Here and in fig. 2: MIC – minimum inhibitory concentrations; MIC₉₀ – antimicrobial agent MIC for 90 % of the studied strains

штаммы, но во 2-й период было выявлено 2 (1 %) устойчивых *E. faecium*.

В анализируемые периоды было отмечено некоторое увеличение чувствительных штаммов к хлорамфениколу с 74,5 % (2002–2009 гг.) до 82,3 % (2010–2017 гг.) при сохранении прежних показателей МПК₉₀. Доля чувствительных штаммов *E. faecium* к тетрациклину осталась неизменной (73,9 и 74,6 % соответственно), в то время как значения МПК возросли в 2 раза (с 64 до 128 мкг/мл).

Число штаммов *E. faecium*, чувствительных к высоким дозам аминогликозидов, было невелико, но в более поздний анализируемый период наблюдалось статистически значимое их увеличение. Чувствительность к высоким дозам стрептомицина увеличилась с 26,8 до 53,1 % ($p < 0,0001$), к высоким дозам гентамицина – с 7 до 23 % ($p < 0,0001$).

Наиболее низкие показатели чувствительности у *E. faecium* были определены к пенициллину, ампициллину, левофлоксацину и эритромицину. В течение 2 периодов исследования было выделено менее 6 % чувствительных штаммов, а к пенициллинам все *E. faecium*, выделенные в 2002–2009 гг., были устойчивыми.

Чувствительность *E. faecalis* к антимикробным препаратам. Всего было исследовано 86 *E. faecalis* (44 изолята в 2002–2009 гг. и 42 изолята в 2010–2017 гг.). Результаты оценки чувствительности *E. faecalis* и значения МПК₉₀ представлены в табл. 3 и на рис. 2. Все исследуемые *E. faecalis* были чувствительны к тигециклину, линезолиду и тейкопланину. Значения МПК₉₀ линезо-

лида были идентичными в анализируемые периоды (2 мкг/мл). В более поздний период исследования выявлено некоторое повышение МПК₉₀ тигециклина (с 0,064 до 0,125 мкг/мл) и тейкопланина (с 0,125 до 0,5 мкг/мл).

Ванкомицин проявлял высокую активность *in vitro* в отношении *E. faecalis*. За весь период исследования был выделен только 1 умеренно резистентный к ванкомицину штамм (МПК 16 мкг/мл) в 2009 г.

Штаммы *E. faecalis*, в отличие от *E. faecium*, были чувствительными к ампициллину, и этот показатель остался неизменным в исследуемые периоды (97,7 и 97,6 % соответственно), в то время как к пенициллину статистически значимо снизился с 97,7 до 76,2 % ($p = 0,003$) одновременно с увеличением МПК₉₀ с 4 до 64 мкг/мл.

Доля *E. faecalis*, чувствительных к хлорамфениколу, осталась неизменной (52,3 и 50,0 % соответственно), как и значения МПК₉₀, а к левофлоксацину статистически значимо снизилась с 59,1 до 31,0 % ($p = 0,01$) одновременно с увеличением МПК₉₀ с 64 до 128 мкг/мл.

Число штаммов *E. faecalis*, чувствительных к тетрациклину, было меньше по сравнению с *E. faecium*. В анализируемые периоды этот показатель стал несколько меньше и составил 20,5 % против 14,3 %.

Среди *E. faecalis*, в отличие от *E. faecium*, было выявлено снижение детекции чувствительных штаммов к высоким дозам аминогликозидов, как к гентамицину (с 47,7 до 26,2 %; $p = 0,046$), так и к стрептомицину (с 52,3 до 31,0 %; $p = 0,052$). Наиболее низкие параметры чувствительности среди *E. faecalis* были определены

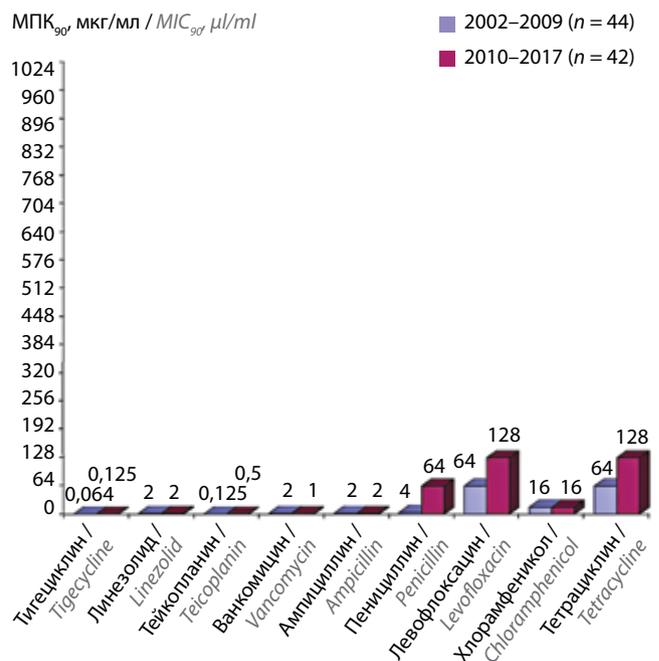


Рис. 2. Распределение значений МПК₉₀ *Enterococcus faecalis* (n = 86) в разные периоды исследования

Fig. 2. Distribution of *Enterococcus faecalis* (n = 86) MIC₉₀ values during different study periods

Таблица 3. Чувствительность *Enterococcus faecalis* к антимикробным препаратам в разные периоды исследованияTable 3. The susceptibility of *Enterococcus faecalis* to antimicrobial agents during different study periods

Антимикробный препарат Antimicrobial agent	Чувствительность <i>E. faecalis</i> к антимикробным препаратам, n (%) Antimicrobial susceptibility of <i>E. faecalis</i> , n (%)						p
	2002–2009 (n = 44)			2010–2017 (n = 42)			
	Чувствительные Susceptible	Умеренно резистентные Intermediate	Резистентные Resistant	Чувствительные Susceptible	Умеренно резистентные Intermediate	Резистентные Resistant	
Тигециклин Tigecycline	44 (100)	0	0	42 (100)	0	0	1,0
Линезолид Linezolid	44 (100)	0	0	42 (100)	0	0	1,0
Тейкопланин Teicoplanin	44 (100)	0	0	42 (100)	0	0	1,0
Ванкомицин Vancomycin	43 (97,7)	1 (2,3)	0	42 (100)	0	0	1,0
Ампициллин Ampicillin	43 (97,7)	1 (2,3)	0	41 (97,6)	0	1 (2,4)	1,0
Пенициллин Penicillin	43 (97,7)*	0	1 (2,3)	32 (76,2)*	0	10 (23,8)	0,003
Левифлоксацин Levofloxacin	26 (59,1)*	0	18 (40,9)	13 (31,0)*	0	29 (69,0)	0,01
Хлорамфеникол Хлорамфеникол	23 (52,3)	1 (2,3)	20 (45,4)	21 (50,0)	0	21 (50,0)	1,0
Стрептомицин Streptomycin	23 (52,3)*	–	21 (47,7)	13 (31,0)*	–	29 (69,0)	0,05
Гентамицин Gentamicin	21 (47,7)*	–	23 (52,3)	11 (26,2)*	–	31 (73,8)	0,046
Эритромицин Erythromycin	12 (27,3)	3 (6,8)	29 (65,9)	8 (19,0)	3 (7,2)	31 (73,8)	0,45
Тетрациклин Tetracycline	9 (20,5)	1 (2,3)	34 (77,2)	6 (14,3)	2 (4,7)	34 (81,0)	0,57

*p < 0,05.

к тетрациклину и эритромицину в оба периода исследования.

Обсуждение

За последние десятилетия наблюдается увеличение устойчивости *Enterococcus* spp., как и большинства других микроорганизмов, к противомикробным препаратам. Особую тревогу вызывает резистентность к ванкомицину и антибиотикам последующих поколений. В США доля VREF, выделенных из гемокультур, увеличивалась с 0,3 % (1989 г.) до 83,0 % (2013 г.) [10, 11]. По данным Европейской сети по надзору над резистентностью к антимикробным препаратам (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net), частота инфекций кровотока, вызванных VREF, в среднем увеличилась с 5,6 % (2010 г.) до 14,9 % (2017 г.) [12, 13]. Частота детекции VREF из гемокультуры была неоднородной в разных странах Европы. Наиболее значительное увеличение доли VREF было зарегистрировано в таких странах, как Румыния (с 0 до 34,4 %), Польша (с 7,8 до 31,5 %), Венгрия (с 1,9 до

28,3 %) и Англия (с 10,4 до 25,8 %). При этом в Финляндии, Нидерландах, Испании, Франции и Словении резистентность к ванкомицину среди *E. faecium* была низкой, составила менее 2 %, не изменилась при сравнении 2010 и 2017 гг. В Австралии устойчивость к ванкомицину *E. faecium*, выделенных из крови, возросла с 10,4 % (2014 г.) до 14,9 % (2017 г.).

В России распространение VREF сильно варьирует в зависимости от профиля и диагностических возможностей стационара [14]. В ранее опубликованном нами многоцентровом исследовании частота детекции VREF, выделенных из гемокультуры больных с опухолями системы крови в период с 2002 по 2016 г., составила 15 % (2002–2016 гг.) [15]. В настоящей работе при исследовании чувствительности к антибиотикам в разные временные периоды отмечено достоверное увеличение доли VREF, выделенных из гемокультуры иммунокомпрометированных больных при инфекциях кровотока, с 8,3 % (2002–2009 гг.) до 23,4 % (2010–2017 гг.) (p = 0,0001). В НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина частота детекции VREF при инфекциях у онкологических

больных в течение 3 лет (с 2014 по 2016 г.) существенно не увеличилась и варьировала от 4,8 до 7,7 % [16]. Доля VREF, выделенных из гемокультуры от больных гемобластозами в областной больнице г. Иркутска в течение 3 лет, также не изменилась, составила 13,2–13,6 % (2013–2015 гг.) [17]. У больных хирургического профиля, находящихся на стационарном лечении в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (г. Москва), частота детекции VREF при инфекциях кровотока уменьшилась с 3 % (январь 2011 г. – июнь 2013 г.) до полного отсутствия в последующий анализируемый период (июль 2013 г. – декабрь 2015 г.) ($p = 0,0008$) [18]. В клинике трансплантации костного мозга Санкт-Петербурга в 2014 г. ванкомицин-резистентные *Enterococcus* spp. из гемокультуры не были выявлены [19].

Среди *E. faecalis* за 16 лет исследования (2002–2017 гг.) был детектирован только 1 (2,3 %) изолят, который проявлял умеренную резистентность к ванкомицину (МПК 16 мкг/мл) и был охарактеризован нами ранее [15]. Устойчивость к ванкомицину у других видов энтерококков, исключая *E. faecium*, регистрируется в мире достаточно редко. Согласно последним данным международной программы эпидемиологического надзора над антибиотикорезистентностью (SENTRY, 2019) резистентность к ванкомицину у *E. faecalis* в мире не увеличилась и составила в среднем 2,5 %, из них в США – 3,4 %, в Латинской Америке – 3,2 %, в Европе – 1,4 %, в Азии – 0,5 % [20].

К линезолиду в 1-й период исследования (2002–2009 гг.) все *E. faecium* были чувствительны, во 2-й период (2010–2017 гг.) выявлено 2 устойчивых штамма, чувствительность составила 99 %. В настоящее время резистентность к линезолиду у *Enterococcus* spp. регистрируется редко. Так, при сравнении 2 периодов исследования (1997–2000 и 2013–2016 гг.) доля чувствительных штаммов к линезолиду среди *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры, не изменилась, и составила в США 96,6 и 99,4 %, в Европе – 98,8 и 99,7 %, в Латинской Америке – 95,7 и 99,6 %, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 97,0 и 99,5 % соответственно [20].

К даптомицину в нашем исследовании все VREF были чувствительны. В мире резистентность к даптомицину у *Enterococcus* spp. крайне низкая. По данным многоцентрового исследования SENTRY (1997–2016 гг.), она составляла в США 0,4 %, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 0,3 %, а в Европе и Латинской Америке даптомицин-резистентные VREF не были выявлены [20]. Однако в отдельных работах сообщается о возрастании устойчивости к даптомицину. Так, в университетской клинике Нью-Йорка у больных с инфекцией кровотока, вызванной VREF, было зарегистрировано значительное увеличение резистентности к даптомицину с 3,4 % (2007 г.) до 15,2 % (2009 г.) [21].

Все *E. faecalis* и *E. faecium* были чувствительны к тигециклину. Тигециклин в нашем исследовании проявлял наибольшую активность среди всех тестируемых

антибиотиков в отношении как *E. faecium* (МПК₉₀ 0,06 мкг/мл), так и *E. faecalis* (МПК₉₀ 0,12 мкг/мл). Аналогичные результаты были получены в других работах. В исследовании Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST), проведенном в 2004–2016 гг. в 33 клиниках Франции, активность тигециклина среди *E. faecium* и *E. faecalis* была одинаковой, значения МПК₉₀ варьировали от 0,125 до 0,25 мкг/мл. В этом исследовании не было выявлено различий в значениях МПК₉₀ тигециклина как для ванкомицин-чувствительных, так и для ванкомицин-устойчивых *Enterococcus* spp. [22]. В других странах также отмечен высокий уровень чувствительности *Enterococcus* spp. к тигециклину (99,7 %) без тенденции к увеличению резистентности [23]. В Польше, Норвегии и Дании, как и в нашем исследовании, не было выделено тигециклин-резистентных *Enterococcus* spp., в большинстве других стран – единичные случаи. В то же время учеными Германии с 2007 по 2015 г. было выделено 73 штамма *E. faecalis* и *E. faecium*, устойчивых к тигециклину [24].

Штаммы энтерококков имеют межвидовые различия в параметрах чувствительности к препаратам пенициллинового ряда. Резистентность к ампициллину в нашем исследовании среди *E. faecalis* была невысокой и осталась неизменной в анализируемые периоды (2,3–2,4 %), в то время как практически все штаммы *E. faecium* были устойчивы к этому препарату. Согласно международным исследованиям устойчивость у *E. faecalis* к аминопенициллинам регистрируется редко и в большинстве стран не превышает 5 % [25], поэтому ампициллин остается препаратом выбора в лечении инфекций, вызванных *E. faecalis*. В то же время в сообщениях из отдельных стран появляется информация об увеличении процента устойчивых штаммов [25]. Так, в Англии доля *E. faecalis*, нечувствительных к аминопенициллинам, увеличилась с 5,7 до 14,1 %, в Латвии – с 5,3 до 16,0 %, в Литве – с 12,5 до 16,3 % при сравнении данных за 2010 и 2016 гг. [25]. Необходимо отметить, что при сохранении чувствительности к ампициллину нами выявлено статистически значимое увеличение резистентности к пенициллину у *E. faecalis* с 2,3 % (2002–2009 гг.) до 23,8 % (2010–2017 гг.) ($p = 0,006$). Сообщения о сохранении доли штаммов, чувствительных к ампициллину, но резистентных к пенициллину, среди *E. faecalis* были представлены и в других странах, таких как Греция, Дания и Бразилия. Так, в проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в течение 2 лет (2016–2018 гг.) в 6 клиниках Южной Кореи, доля ампициллин-чувствительных, но пенициллин-резистентных изолятов составила 22,7 % ($n = 67$) при изучении 295 *E. faecalis*, выделенных из гемокультур [26]. Все *E. faecium*, выделенные в нашем исследовании в 2002–2009 гг., были устойчивы к ампициллину и пенициллину, а в 2010–2017 гг. только соответственно 2,4 и 1,9 % штаммов были чувствительны. Изоляты *E. faecium*, в отличие от *E. faecalis*, имеют природный низкий уровень чувствительности к β-лактамам антибиотикам,

связанный с повышенной продукцией пенициллин-связывающего белка, обладающего низкой аффинностью к β -лактамам.

Неодинаковые временные параметры чувствительности к аминогликозидам были определены для *E. faecalis* и *E. faecium*. Во 2-й анализируемый период резистентность среди *E. faecalis* достоверно возросла к гентамицину с 52,3 до 73,8 % ($p = 0,054$) и стрептомицину с 47,7 до 69,0 ($p = 0,39$), а среди *E. faecium* она достоверно снизилась к гентамицину с 93 до 77 % ($p = 0,0002$) и стрептомицину с 72,0 до 46,9 % ($p < 0,0001$). Уровень резистентности к аминогликозидам у *Enterococcus* spp. является неоднородным в разных странах Европы. В одних странах было зарегистрировано увеличение резистентности к аминогликозидам, в других – снижение у обоих видов *Enterococcus* spp. Как и в нашем исследовании, при сравнении данных за 2010 и 2016 гг. доля нечувствительных к гентамицину *E. faecalis* возросла в Словении (с 32,2 до 43,4 %) и на Мальте (с 29,0 до 39,4 %), снизилась среди *E. faecium* в Греции (с 53,2 до 19,0), Германии (с 44,9 до 18,2 %) и Португалии (с 53,3 до 30,9 %) [25].

Заключение

Результаты данного исследования еще раз продемонстрировали, что у *E. faecium* и *E. faecalis* определяется резистентность к разным группам противомикробных

препаратов. Во 2-й период исследования (2010–2017 гг.) среди *E. faecium* увеличилась доля штаммов, устойчивых к ванкомицину, с 8,3 до 23,4 % ($p = 0,0001$), выделены 2 линезолид-устойчивых штамма. Все ванкомицин-устойчивые и линезолид-устойчивые *E. faecium* сохраняли чувствительность к даптомицину и тигециклину. В анализируемые периоды практически с одинаковой частотой были детектированы чувствительные штаммы *E. faecium* к тетрациклину и отмечено некоторое увеличение чувствительных штаммов к хлорамфениколу. Доля *E. faecium*, чувствительных к высоким дозам аминогликозидов, статистически значимо возросла в 2010–2017 гг. по сравнению с 2002–2009 гг. Минимальное число чувствительных *E. faecium* было определено к эритромицину, левофлоксацину, ампициллину, пенициллину.

Активность ряда antimicrobных препаратов была выше для *E. faecalis*. Все штаммы *E. faecalis* были чувствительны к тигециклину, линезолиду и тейкопланину, выявлен только 1 штамм, умеренно резистентный к ванкомицину. У *E. faecalis* осталась неизменной высокая чувствительность к ампициллину. Во 2-й период исследования доля чувствительных *E. faecalis* к пенициллину, левофлоксацину, высоким дозам стрептомицина и гентамицина статистически значимо снизилась, к хлорамфениколу осталась неизменной, к эритромицину и тетрациклину – была минимальной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Souhail B., Le Maréchal M., Manuelle R. et al. Antibiotic therapy for *Enterococcus bacteraemia*: warning for the antimicrobial stewardship team. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38(11):2087–9. DOI: 10.1007/s10096-019-03645-5.
- Pinholt M., Ostergaard C., Arpi M. et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. Clin Microbiol Infect 2014;20(2):145–7. DOI: 10.1111/1469-0691.12236.
- Mikulska M., Viscoli C., Orasch C. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect 2013;68:321–31. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
- Satlin M.J., Walsh T.J. Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and vancomycin-resistant enterococci: three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis 2017;19(6):10.1111/tid.12762. DOI: 10.1111/tid.12762.
- Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–854. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 827–854. (In Russ.).]
- Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотико-резистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007;1:1–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multicenter cooperative study. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2007;1:1–8. (In Russ.).]
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Eight Informational Supplement. CLSI document M100. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- The European Committee in Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. Available at: <http://www.eucast.org>.
- Centers for Disease Control. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin. United States, 1989–1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:597–1.
- Weiner L.M., Webb A.K., Limbago B. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011–2014. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37(11):1288–301. DOI: 10.1017/ice.2016.174.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance

- Surveillance Network (EARS-Net) 2013. Stockholm: ECDC, 2014.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC, 2018.
 14. Brilliantova A.N., Kliasova G.A., Mironova A.V. et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. Intern J Antimicrob Agents 2010;35(2):177–4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006.
 15. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н. и др. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(2):142–7. [Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N. et al. Antimicrobial resistance nosocomial *Enterococcus* spp., isolated from blood culture in patients with hematological malignancies. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(2):142–7. (In Russ.)].
 16. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В. и др. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал 2017;16(5):12–6. [Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V. et al. Rational approaches to the therapy of nosocomial infections caused by gram-positive microorganisms in cancer patients. Sibirskiy onkologicheskij zurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(5):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-12-17.
 17. Ветохина А.В., Фадеева Т.В., Сараева Н.О. и др. К проблеме антибиотикорезистентности *E. faecium* – возбудителей сепсиса у онкогематологических больных. Гематология и трансфузиология 2016;61(1):34. [Vetokhina A.V., Fadeeva T.V., Saraeva N.O. et al. To the problem of antibiotic resistance of *E. faecium* – pathogens of sepsis in oncohematological patients. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61(1):34. (In Russ.)].
 18. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Деметиенко М.В. и др. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре. Медицинский вестник Юга России 2017; (1):51–9. [Gusarov V.G., Karpov O.E., Dementienko M.V. et al. Changing etiological structure and clinical outcomes of bacteremia in surgical patients as a result of monitoring and management of antibiotic resistance in multidisciplinary hospital. Meditsinskiy vestnik Uga Rossii = Medical Herald of the South of Russia 2017;(1):51–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-51-59.
 19. Любимова А.В., Ряховских С.А., Шаляпина Н.А. и др. Эпидемиологические особенности бактериальных инфекций в отделении трансплантации костного мозга. Инфекция и иммунитет 2017;7(4):350–8. [Lyubimova A.V., Ryakhovskikh S.A., Shalyapina N.A. et al. Epidemiological features of bacterial infections in bone marrow transplant units. Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity 2017;7(4):350–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-350-358.
 20. Pfäller M.A., Cormican M., Flamm R.K. et al. Temporal and geographic variation in antimicrobial susceptibility and resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. Open Forum Infect Dis 2019;6(Suppl 1):S54–62. DOI: 10.1093/ofid/ofy344.
 21. Kamboj M., Cohen N., Gilhuley K. et al. Emergence of daptomycin-resistant VRE: experience of a single institution. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32(4):391–4. DOI: 10.1086/659152.
 22. Decousser J.W., Woerther P.L., Soussy C.J. et al. The tigecycline evaluation and surveillance trial; assessment of the activity of tigecycline and other selected antibiotics against gram-positive and gram-negative pathogens from France collected between 2004 and 2016. Antimicrob Resist Infect Control 2018;7:68. DOI: 10.1186/s13756-018-0360-y.
 23. Hoban D.J., Reinert R.R., Bouchillon S.K. et al. Global *in vitro* activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004–2013. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015;14:27. DOI: 10.1186/s12941-015-0085-1.
 24. Fiedler S., Bender J.K., Klare I. et al. Tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecium* is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants *tet(L)* and *tet(M)*. J Antimicrob Chemother 2016;71(4):871–10. DOI: 10.1093/jac/dkv420.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases Stockholm: ECDC, 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Accessed: 21.06.2018.
 26. Kim D., Lee H., Yoon E.J. et al. Prospective observational study of the clinical prognoses of patients with bloodstream infections caused by ampicillin-susceptible but penicillin-resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(7):e00291–19. DOI: 10.1128/AAC.00291-19.

Вклад авторов

А.В. Фёдорова: разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, дизайн и написание текста статьи;

Г.А. Клясова: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи;

И.Н. Фролова, С.А. Хрульнова: сбор и обработка данных;

А.В. Ветохина, Т.С. Капорская, И.В. Молчанова: предоставление материалов исследования.

Authors' contributions

A.V. Fedorova: concept, data collection, analysis and interpretation of results, design and article writing;

G.A. Klyasova: concept, design and article writing, analysis and interpretation of results, final approval of the article;

I.N. Frolova, S.A. Khrulnova: data collection;

A.V. Vetokhina, T.S. Kaporskaya, I.V. Molchanova: providing research materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Фёдорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

И.Н. Фролова / I.N. Frolova: <https://orcid.org/0000-0001-9308-9259>

С.А. Хрульнова / S.A. Khrulnova: <https://orcid.org/0000-0002-1127-3333>

Т.С. Капорская / T.S. Kaporskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8209>

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

Финансирование. Результаты исследования были представлены на 29-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям, Амстердам, Нидерланды (постерный доклад № 2328).

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № АААА-А18-118012490209-7).

Financing. Part of this study was presented at the 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands, 2019 (Poster No. 2328).

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. АААА-А18-118012490209-7).

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 Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-64-72



Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко

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

Контакты: Антон Владимирович Снеговой anvs2012@gmail.com

Метастазирование в кости является одним из наиболее частых признаков распространенного злокачественного процесса. Многие опухоли, особенно рак молочной железы, предстательной железы, легкого, множественная миелома, характеризуются высокой частотой поражения костных структур (до 70–80 %) и клиническими осложнениями. Даже при единичных метастазах могут возникать интенсивный болевой синдром, гиперкальциемия, компрессия спинного мозга, патологические переломы, потребность в лучевом и хирургическом лечении, которые объединены названием «события, связанные с костной системой». При лечении больных с метастазами в костях используется мультидисциплинарный подход, однако основой являются специфическая противоопухолевая терапия и остеомодифицирующие агенты. Они воздействуют на процессы ремоделирования костной ткани и микроокружение.

Ключевые слова: метастазирование в кости, остеомодифицирующий агент, бисфосфонат, деносумаб, множественная миелома

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе. Онкогематология 2021;16(1):64–72.

Differences in interactions with the bone microenvironment between solid tumors and multiple myeloma: pathogenetic aspects. Possibilities and effectiveness of osteomodifying agents in multiple myeloma

A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Anaton Vladimirovich Snegovoy anvs2012@gmail.com

Bone metastasis is one of the most common manifestations of advanced malignant process. Many tumors, especially breast, prostate and lung cancer, multiple myeloma, are characterized by a high incidence of bone damage (up to 70–80 %) and clinical complications. Intense pain, hypercalcemia, spinal cord compression, pathological fractures, the need for radiation and surgical treatment (combined in the name «skeletal system related events») can occur even with single metastases. In the treatment of patients with bone metastases, a multidisciplinary approach is used; however, the basis is specific antitumor therapy and osteomodifying agents. They affect bone remodeling and microenvironment.

Key words: bone metastasis, osteomodifying agent, bisphosphonate, denosumab, multiple myeloma

For citation: Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Differences in interactions with the bone microenvironment between solid tumors and multiple myeloma: pathogenetic aspects. Possibilities and effectiveness of osteomodifying agents in multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):64–72. (In Russ.).

Введение

Процесс костного метастазирования остается предметом активного научного изучения. Еще в 1889 г. S. Paget предложил теорию «семян и почвы», которая предполагает, что для роста опухолевой клетки (семя) требуется соответствующая микросреда (почва).

Клетки первичной опухоли проходят достаточно большой путь в процессе метастазирования. Опухолевые клетки, проникая через внеклеточный матрикс и мембрану ангиолимфатических сосудов, попадают в системный кровоток. В процессе метастазирования большая часть опухолевых клеток погибает, так как они не способны выжить в этой микросреде. Оставшиеся клетки подвергаются защитному воздействию иммунной системы и других факторов (рН, оксигенация). Лишь единичные опухолевые клетки попадают в будущий метастатический очаг (преметастатическую нишу). При метастазировании в кости первичная опухоль активирует различные белки и цитокины (p27, p130, фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β)), которые способствуют выбросу в системный кровоток гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток. Именно эти клетки создают необходимые условия для выживания опухоли в премета-

статической нише. В некоторых случаях циркулирующие опухолевые клетки, попадая с током крови в нишу гемопоэтической стволовой клетки, переходят в состояние «спячки» и могут служить источником прогрессирования спустя многие годы.

Формирование костных метастазов происходит в результате воздействия различных факторов роста и морфогенетических белков. В зависимости от их типа формируются остеолитические или остеобластические очаги. Остеокласты секретируют РТНгР (пептид, связанный с гормоном щитовидной железы), циклооксигеназу 2 (COX-2), фактор роста фибробластов (FGF), TNF, интерлейкины 1, 6, 8, 11, факторы, которые подают сигнал остеобласту для секреции RANKL (лиганд для активатора рецептора нуклеотидного фактора В). При участии RANKL происходит дифференцировка, выживание остеокластов. Последние активируют резорбцию кости и выброс инсулиноподобного фактора роста (IGF) и TGF- β , что приводит к дальнейшей пролиферации клеток рака молочной железы и секреции РТНгР. Формирование костных метастазов при раке предстательной железы происходит путем экспрессии остеобластстимулирующих факторов, таких как эндотелин 1 (ЕТ-1), Wnt, фактор роста тромбоцитов (PDGF), IGF, и морфогенетических белков (рис. 1).

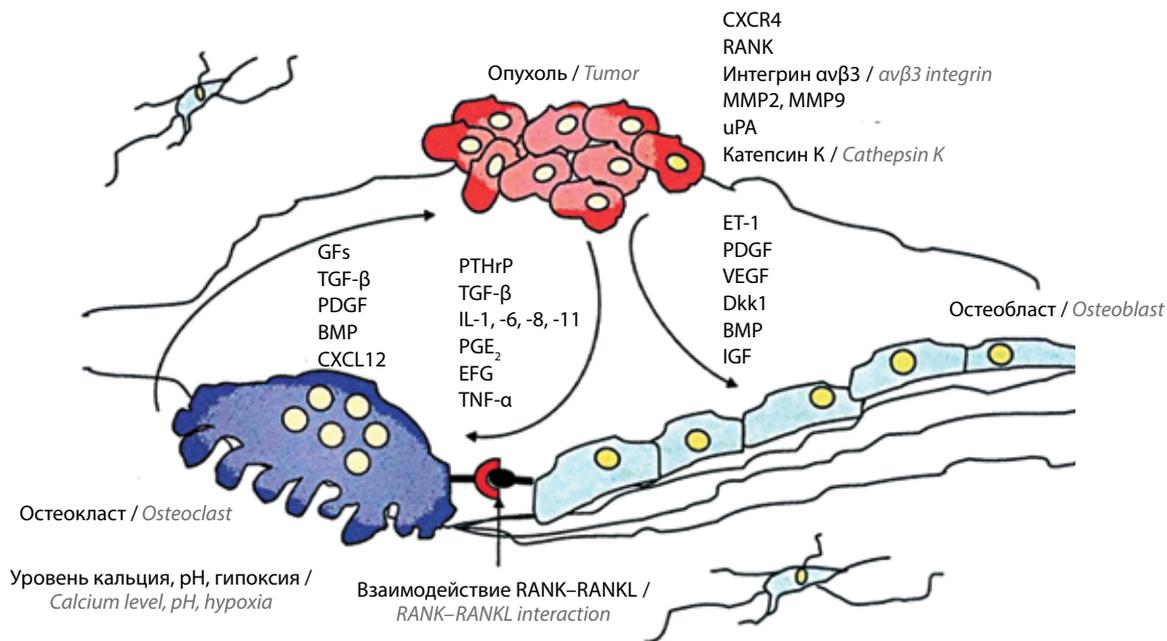


Рис. 1. Молекулярные механизмы метастазирования при солидных опухолях [1]. CXCR4 – хемокиновый рецептор 4-го типа; RANK – рецептор-активатор NF- κ B; MMP2, MMP9 – матриксная металлопротеиназа 2, 9; uPA – урокиназный активатор плазминогена; IGFs – инсулиноподобные факторы роста; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; PDGF – фактор роста тромбоцитов; BMP – костные морфогенетические белки; CXCL12 – хемокин подсемейства CXC; PTHrP – паратиреоидный гормон-родственный белок; IL-1, -6, -8, -11 – интерлейкин 1, 6, 8, 11; PGE₂ – простагландин E₂; EGF – эпидермальный фактор роста; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; ET-1 – эндотелин 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; Dkk1 – белок семейства Dickkopf

Fig. 1. Molecular mechanisms of metastasis in solid tumors [1]. CXCR4 – chemokine receptor type 4; RANK – receptor-activator of NF- κ B; MMP2, MMP9 – matrix metalloproteinase-2, -9; uPA – urokinase plasminogen activator; IGFs – insulin-like growth factors; TGF- β – transforming growth factor β ; PDGF – platelet-derived growth factor; BMP – bone morphogenetic proteins; CXCL12 – CXC motif chemokine ligand 12; PTHrP – parathyroid hormone-related protein; IL-1, -6, -8, -11 – interleukin-1, -6, -8, -11; PGE₂ – prostaglandin E₂; EGF – epidermal growth factor; TNF- α – tumor necrosis factor α ; ET-1 – endothelin 1; VEGF – vascular endothelial growth factor; Dkk1 – dickkopf-1

Факторы роста, секретируемые опухолью, вне зависимости от типа метастазов, приводят к подавлению выброса остеопротегерина – антагониста RANKL. Таким образом, замыкается «порочный круг» между клетками солидных опухолей и костным микроокружением [1].

Несколько иные молекулярные механизмы лежат в основе взаимодействия между клетками множественной миеломы (ММ) и костной тканью (рис. 2) [2].

Клетки ММ растут в костном микроокружении, при этом ключевую роль играют остеобласты, которые осуществляют прямое регулирование костномозговой ниши. Остеобласты секретируют декорин, который вызывает арест клеточного цикла и апоптоз миеломных клеток (на рис. 2 этот этап обозначен «А»). В ответном взаимодействии клетки ММ подавляют активность остеобластов через фактор DKK1 (dickkopf-1), который блокирует Wnt-путь, необходимый для процессов ремоделирования костной ткани. В свою очередь, остеобласты привлекают иммунные клетки в костный мозг (на рис. 2 обозначен «В»), где они мо-

гут оказывать противоопухолевый эффект. Однако привлечение клеток T-reg и супрессорных клеток миелоидного происхождения может оказывать потенцирующее действие на рост клеток ММ за счет ингибирования противоопухолевого иммунного ответа. Увеличение активности остеобластов приводит к активации остеокластов, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток ММ, активирующих остеокласты (на рис. 2 обозначены «С»). Важным этапом, обеспечивающим развитие клеток миеломы, является положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на баланс остеобластов и адипоцитов (клеток жировой ткани) (на рис. 2 обозначены «D»). Вклад костномозговых адипоцитов является предметом активного научного поиска. На сегодняшний день известно, что они способны подавлять нормальный гемопоэз, что приводит к развитию клеток ММ (на рис. 2 обозначены «E»). Адипоциты периферической жировой ткани в условиях избыточного накопления могут индуцировать системное воспаление и вызывать высвобождение адипокинов и эстрогена, что обеспечивает

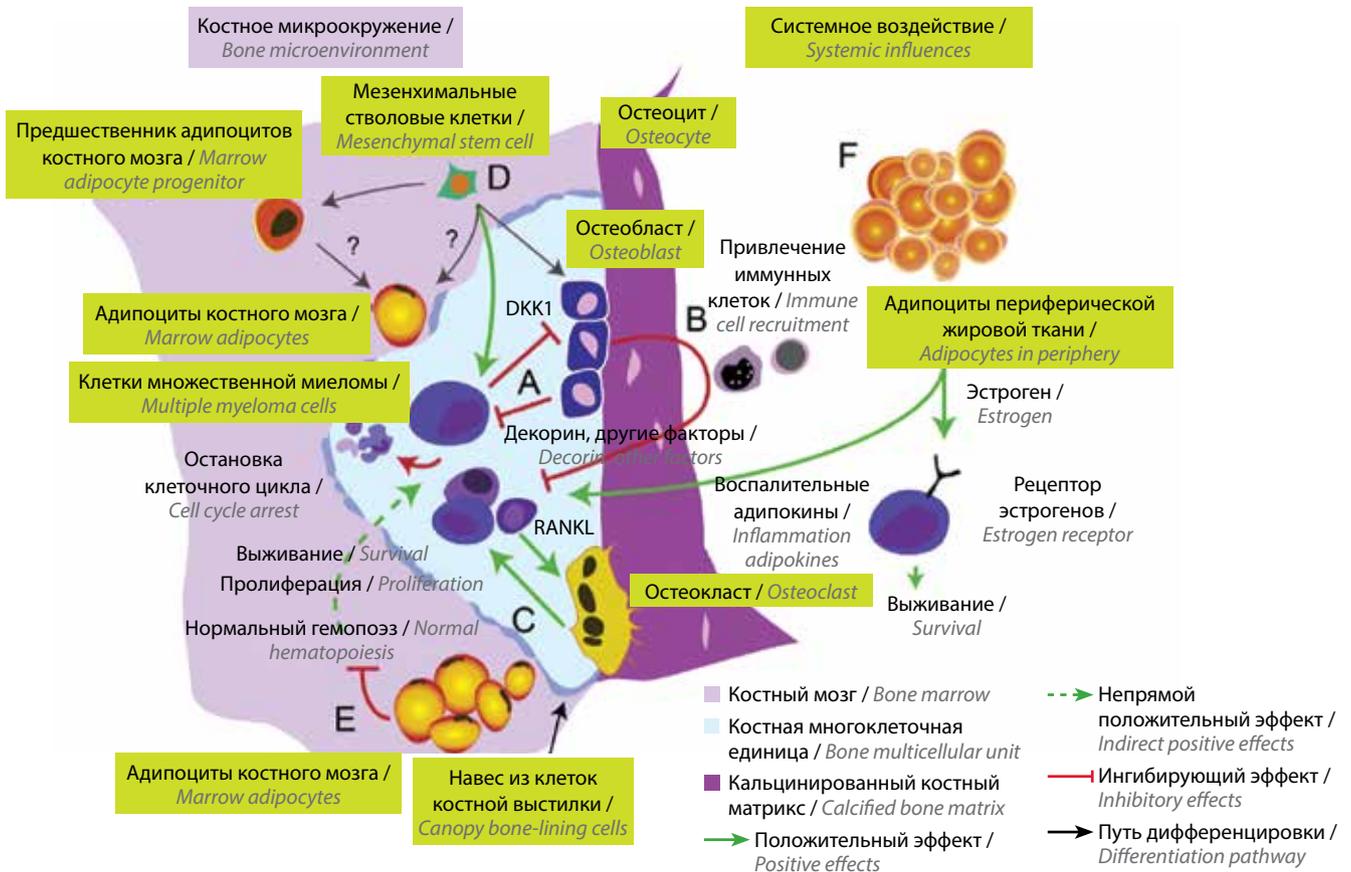


Рис. 2. Молекулярные механизмы взаимодействия между клетками множественной миеломы и костной тканью. А – остеобласты секретируют декорин, который вызывает арест клеточного цикла и апоптоз миеломных клеток; В – остеобласты привлекают иммунные клетки в костный мозг; С – активация остеокластов, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток множественной миеломы; D – влияние мезенхимальных стволовых клеток на баланс остеобластов и адипоцитов; E – подавление нормального гемопоэза; F – рост клеток множественной миеломы

Fig. 2. Molecular mechanisms of interaction between multiple myeloma cells and bone tissue. A – osteoblasts secrete decorin, which causes cell cycle arrest and myeloma cells apoptosis; B – osteoblasts recruit immune cells to the bone marrow; C – osteoclasts activation, which promote the survival and proliferation of multiple myeloma cells; D – effects of mesenchymal stem cells on osteoblasts and adipocytes balance; E – suppression of normal hematopoiesis; F – multiple myeloma cell growth

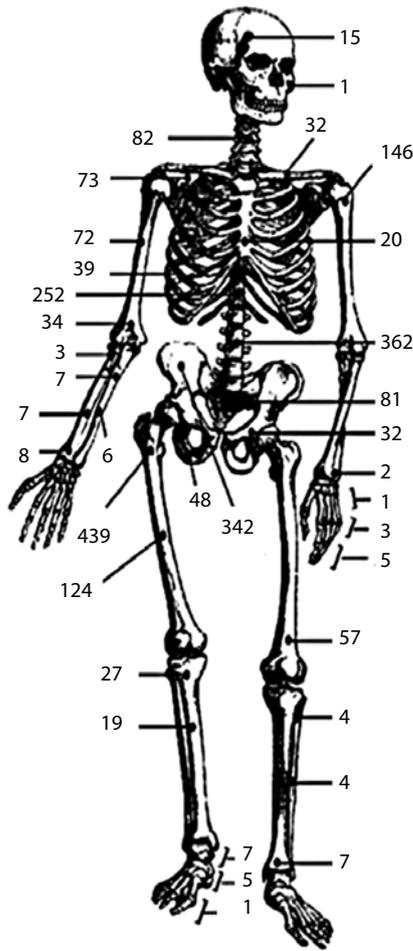


Рис. 3. Частота поражения отдельных отделов костной системы, %
 Fig. 3. Frequency of damage to various parts of the skeletal system, %

рост и выживание клеток ММ (на рис. 2 обозначены «F»). Таким образом, взаимодействие клеток солидных опухолей и ММ с костным микроокружением носит принципиально разный характер, что необходимо учитывать при назначении остеомодифицирующей терапии.

Метастазы в костях скелета имеют молекулярную детерминированность и высокую частоту поражения определенных отделов костной системы (рис. 3) [3].

Наиболее часто поражаются позвоночник, кости таза, ребра, бедренные и плечевые кости. Очевидно, магистральный тип кровоснабжения, богатая артерио-венозная сеть, кинетика движения способствуют активному метастазированию в эти участки костной системы, что и определяет высокую частоту развития скелетных осложнений.

Для обозначения осложнений, связанных с поражением костной системы, используют термин «события, связанные с костной системой» (ССКС). ССКС объединяют: 1) патологический перелом; 2) потребность в лучевой терапии; 3) необходимость оперативного лечения; 4) компрессию спинного мозга; 5) гиперкальцемию. Частота ССКС в зависимости от типа опухоли представлена в табл. 1 [1, 4].

Таблица 1. Частота событий, связанных с костной системой, в зависимости от типа опухоли, %

Table 1. Frequency of skeletal system related events, depending on tumor type, %

Опухоль Tumor	Частота Frequency
Рак молочной железы Breast cancer	68
Рак предстательной железы Prostate cancer	49
Рак легкого Lung cancer	48
Множественная миелома Multiple myeloma	51

Лучевая терапия и оперативное лечение – методы, которые часто применяют при наличии патологического перелома или при угрозе его возникновения, а также в случае интенсивного болевого синдрома.

Для выявления метастазов в костях скелета используют лучевые методы диагностики и биохимические маркеры. Оценка костного поражения имеет огромное значение для выбора метода лечения и прогноза, поскольку при размере метастатического очага >1 см потеря минеральной плотности составляет около 50 % [4]. Объективным лучевым методом диагностики является остеосцинтиграфия. Повышенное накопление радиоизотопов отражает метаболическую реакцию, происходящую при злокачественных, травматических и воспалительных заболеваниях. Метод позволяет идентифицировать участки поражения костей гораздо раньше, чем при использовании рентгеновского исследования, так как в патогенезе развития костных метастазов важная роль отводится усилению кровотока в месте формирования нового очага. Тем не менее выявленные очаги гиперфиксации радиоизотопов в целях верификации метастазов в костях исследуют с помощью рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

Спиральная компьютерная томография обладает высокой специфичностью и позволяет увидеть очаги деструкции или уплотнения костной ткани, а также распространение на мягкие ткани при выходе метастатического процесса за пределы костных структур. Преимущество спиральной компьютерной томографии доказано при диагностике вертебральных метастазов, локальных методах лечения (введение костного цемента) и проведении биопсии [4, 5].

Наиболее эффективным методом лучевой диагностики является МРТ, сочетающая в себе высокую чувствительность и специфичность, что обусловлено способностью выявлять метастазы на этапе опухолевой инфильтрации костного мозга [5]. МРТ – наиболее информативный метод исследования в случае компрессии спинного мозга и необходимости проведения лучевой терапии [4].

Совмещение одномоментных изображений, получаемых при радиоизотопном исследовании (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) и компьютерной томографии, позволяет установить характер изменений в структуре метастазов и оценить интенсивность костного метаболизма. Однако в рутинной практике метод используется редко в связи с ограниченной доступностью [6].

Применение позитронной эмиссионной томографии при метастатическом поражении костной системы является предметом научного поиска [4].

В настоящее время во многих исследованиях активно изучаются биохимические маркеры костного метаболизма, которые считаются важными параметрами в диагностике костных метастазов, определении риска скелетных осложнений, мониторинге лечения и летальных исходов. Основные маркеры формирования и резорбции кости представлены в табл. 2 [7].

Длительное время в большинстве клинических исследований использовали 2 традиционных маркера: концентрацию кальция и гидроксипролина в моче. Однако дальнейшее изучение показало, что другие продукты деградации коллагена обладают большими специфичностью и чувствительностью. К этой группе относятся терминальные телопептиды поперечных связей коллагена 1-го типа (ICTP, NTX-I), пиридинолин (PYD) и дезоксипиридинолин (DPD). Эти маркеры могут быть определены в сыворотке крови и моче, но их экскреция различается в зависимости от циркадного ритма. Поэтому необходимо брать несколько проб в течение дня. Как правило, значения этих маркеров коррелируют с костной резорбцией, обусловленной метастазами в костях [8].

PYD и DPD формируются в период внеклеточного созревания коллагена 1-го типа, при разрушении которого они попадают в системный кровоток и мочу, при этом их концентрация увеличивается в среднем в 2,5 раза [7]. В исследовании M. Pecherstorfer и соавт. уровень DPD определяли в 2 группах: 1-я – 153 онкологических больных с наличием или отсутствием метастазов в костях; 2-я – 153 здоровых донора. Дополнительно у пациентов с наличием метастазов в костях определяли уровень кальция в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что уровень DPD был гораздо выше у онкологических больных. Было выявлено, что в группе больных с метастазами в костях и гиперкальциемией уровень DPD оказался выше, чем в группе пациентов с гиперкальциемией, но без метастазов (рис. 4) [9].

По мнению зарубежных авторов, PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа) имеет ряд преимуществ, так как является маркером костного метаболизма, определяющим формирование и резорбцию кости. Органический матрикс костной ткани на 90 % состоит из коллагена 1-го типа, который синтезируется остеобластами и обеспечивает прочность костей. Коллаген 1-го типа состоит из 3 аминокислот-

Таблица 2. Маркеры костного метаболизма (формирования и резорбции кости)

Table 2. Markers of bone metabolism (bone formation and resorption)

Назначение маркера Marker function	Маркер Marker
Формирование кости Bone formation	<ul style="list-style-type: none"> • BALP – специфичная для кости щелочная фосфатаза • OC – остеокальцин • PINP – аминоктерминальный пропептид проколлагена 1-го типа • PICP – карбокситерминальный пропептид проколлагена 1-го типа • BALP – bone-specific alkaline phosphatase • OC – osteocalcin • PINP – amino-terminal propeptide of type 1 procollagen • PICP – carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen
Резорбция кости Bone resorption	<p>Коллагеновые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PYD – пиридинолин • DPD – дезоксипиридинолин • Нур – гидроксипролин • СТХ-I (ICTP) – карбокситерминальный телопептид поперечных связей коллагена 1-го типа • NTX-I – аминоктерминальный телопептид поперечных связей коллагена 1-го типа • HELP – коллаген I α1 геликоидный пептид <p>Неколлагеновые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSP – костный сиалопротеин <p>Ферменты остеокластов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRAcP – тартрат-резистентная щелочная фосфатаза • Катепсин <p>Collagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PYD – pyridinoline • DPD – deoxypyridinoline • Нур – hydroxyproline • СТХ-I (ICTP) – carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen • NTX-I – amino-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen • HELP – collagen I α1 helicoidal peptide <p>Non collagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSP – bone sialoprotein <p>Osteoclast enzymes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRAcP – tartrate-resistant alkaline phosphatase • Cathepsins

ных цепочек проколлагена, переплетенных в виде палочковидной спирали. Проколлаген 1-го типа содержит C-(карбокси)- и N-(амино)терминальные фрагменты, которые отщепляются благодаря специальным ферментам (протеиназам) с последующим образованием коллагена и его объединением с костным матриксом (рис. 5) [10, 11].

При этом C- и N-терминальные фрагменты поступают в межклеточную жидкость и кровоток. C-терминальный фрагмент (карбокситерминальный пропептид

проколлагена 1-го типа, P1CP) распадается в кровотоке через 6–8 мин. PINP более стабилен, и его содержание в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и встроенного в ткань коллагена [12–15]. Поэтому данный маркер может иметь большую чувствительность при диагностике метастазов в костях.

Молекулярные основы костного поражения при миеломе отличаются от солидных опухолей. В 2015 г. был опубликован крупный метаанализ по изучению прогностического значения маркеров костной резорбции при данной патологии. Анализ выполнен на основании 30 исследований (5 рандомизированных и 25 когортных) ($n = 2742$). Было показано, что все пациенты с ММ имеют повышенный уровень маркеров костной резорбции – NTX-I, ICTP, TRAcP5-b (тартрат-резистентная щелочная фосфатаза), RANKL и низкий уровень маркеров формирования кости – остеокальцина и специфичной для кости щелочной фосфатазы.

Для изучения прогностической ценности были выбраны маркеры NTX-I и ICTP, так как только их уровень коррелировал с распространенностью заболевания. В результате было выявлено, что наибольшее прогностическое значение имеет маркер ICTP по сравнению с NTX-I. Отмечено, что увеличение уровня ICTP даже на одну единицу ассоциировалось с плохим прогнозом и низким показателем 3-летней выживаемости (20 %). В данном метаанализе не были обозначены маркеры, предсказывающие риск развития патологических переломов. Авторы делают вывод о том, что маркеры костного метаболизма (резорбции и формирования) обладают важной диагностической и прогностической значимостью, но определить их специфичность для пациентов с ММ пока невозможно [16].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных биохимическим маркерам, и ценность анализируемых данных, их клиническое использование не реализовано. Однако несомненным остается тот факт, что маркеры костного метаболизма необходимы в диагностике костных метастазов, оценке ответа на лечение и темпов потери минеральной плотности костной ткани, а следовательно, в предсказании риска и профилактике патологического перелома [17–21].

Результаты исследований показали, что у онкологических больных при метастатическом поражении костей наблюдается увеличение уровней маркеров костного метаболизма [1, 9, 12–15, 22–29]. При этом отмечено, что при генерализации костного поражения увеличиваются показатели маркеров в сыворотке крови и моче [23, 28]. Маркеры костной резорбции (PYD, DPD) обладают высокой информативностью при диагностике и мониторинге лечения [11, 28]. Наиболее перспективной моделью за счет большей чувствительности считается оценка уровня продуктов деградации коллагена (S- и β -CTX, NTX-I) и проколлагена 1-го типа (PINP) [25, 28]. При этом сравнение показателей

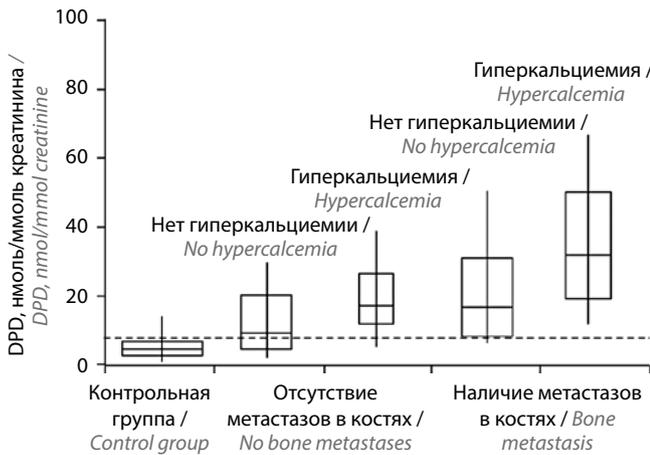


Рис. 4. Уровень дезоксипиридинолина (DPD) [10]
Fig. 4. Deoxyuridinoline level (DPD) [10]

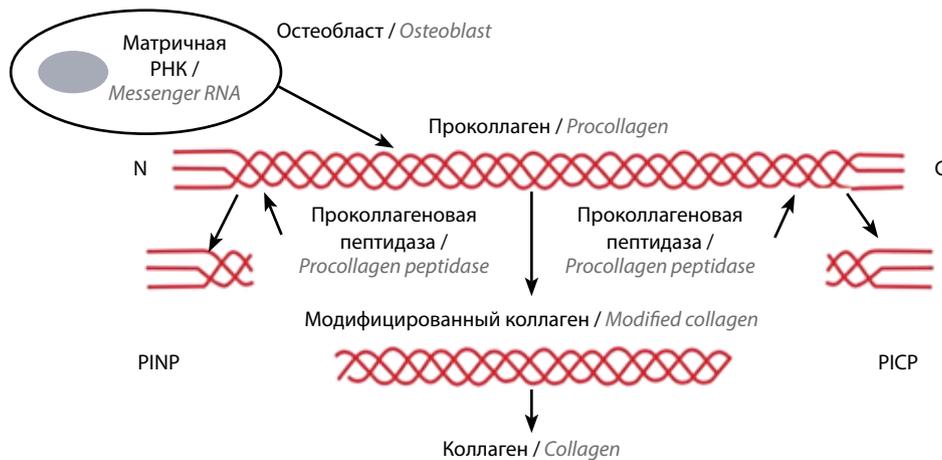


Рис. 5. Образование коллагена из проколлагена [30]. PINP – аминоконтерминальный пропептид проколлагена 1-го типа; P1CP – карбоксиконтерминальный пропептид проколлагена 1-го типа
Fig. 5. Collagen formation from procollagen [30]. PINP – amino-terminal propeptide of type 1 procollagen; P1CP – carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen

в динамике (до и после лечения) может помочь в прогнозировании эффективности лечения [28].

Биохимические маркеры – чувствительные индикаторы эффективности остеомодифицирующих агентов, что может быть полезным при необходимости изменения дозы или кратности введения этих препаратов. На сегодняшний день установлено, что снижение уровней маркеров костного метаболизма более чем на 50 % или их нормализация является надежным прогностическим маркером эффективности, в то время как увеличение их концентрации более чем на 50 % ассоциируется с прогрессированием [29]. ССКС – серьезные осложнения для пациента. Несмотря на все современные возможности диагностики костных метастазов и эффективное лечение, доступность этих методик может быть ограничена в локальных онкологических учреждениях. Оценка маркеров костного метаболизма в моче и сыворотке крови не требует дорогостоящей процедуры исследования и может выполняться в любой сертифицированной лаборатории, что поможет снизить частоту ССКС за счет своевременной диагностики и лечения метастазов в костях.

События, связанные с костной системой, отрицательно влияют на выживаемость онкологических больных, в связи с чем поиск новых возможностей для лечения костных осложнений остается актуальным.

В мае 2018 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило дополнительное приложение лицензии для препарата деносумаб, а именно профилактику ССКС у пациентов с ММ.

Необходимость расширения арсенала препаратов для профилактики ССКС связана с тем, что до 40 % пациентов с ММ остаются без необходимого лечения, так как на момент постановки диагноза многие из них уже имеют признаки почечной недостаточности. В связи с этим применение препарата, который не выводится через почки, представляется актуальным. На сегодняшний день единственным препаратом с такими характеристиками является деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается и нейтрализует RANKL – белок, необходимый для образования, функционирования и выживания остеокластов, разрушающих кость.

Подтверждением эффективности деносумаба послужили результаты III фазы крупнейшего международного клинического исследования [31]. В ходе исследования 1718 пациентов с ММ были рандомизированы в группы (по 859 пациентов) получающих либо подкожно деносумаб, либо плацебо в дозе 120 мг каждые 4 нед или внутривенно золедроновую кислоту либо плацебо в дозе 4 мг (с учетом функции почек) каждые 4 нед. У всех пациентов ММ диагностирована впервые, никакого специального лечения для профилактики ССКС на момент включения в исследование не проводилось.

Первичной конечной точкой исследования была меньшая эффективность деносумаба по сравнению с золедроновой кислотой в отношении времени до первого ССКС (патологический перелом, облучение кости, операция на кости или сдавление спинного мозга). Вторичные конечные точки включали превосходство деносумаба над золедроновой кислотой относительно времени до первого и последующего ССКС, оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Безопасность и переносимость деносумаба также сравнивали с золедроновой кислотой [31].

По результатам исследования достигнута первичная конечная точка, демонстрирующая меньшую значимость деносумаба по отношению к золедроновой кислоте в отсрочке времени до первого ССКС у пациентов с ММ (отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,85–1,14; $p = 0,01$). Превосходства деносумаба над золедроновой кислотой в отношении увеличения времени до наступления первого и последующего ССКС (вторичная конечная точка) не продемонстрировано [31].

Общая выживаемость была сопоставима в группах деносумаба и золедроновой кислоты (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,70–1,16; $p = 0,41$). Медиана разницы выживаемости без прогрессирования составила 10,7 мес (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,99; $p = 0,036$) – 46,1 мес для деносумаба и 35,4 мес для золедроновой кислоты [31].

Неблагоприятные события, наблюдаемые у пациентов, получавших деносумаб, соответствовали его известному профилю безопасности. Наиболее распространенными побочными реакциями (≥ 10 %) были диарея (34 %), тошнота (32 %), анемия (22 %), боль в спине (21 %), тромбоцитопения (19 %), периферические отеки (17 %), гипокальциемия (17 %), инфекции верхних дыхательных путей (15 %), сыпь (14 %) и головная боль (11 %) [31].

Наиболее распространенной побочной реакцией, приводящей к прекращению приема деносумаба (≥ 1 %), был остеонекроз челюсти. На этапе первичного лечения остеонекроз челюсти был подтвержден у 4 % пациентов группы деносумаба (медиана 16 (1–50) мес) и у 3 % пациентов группы золедроновой кислоты (медиана 15 (1–45) мес) [31].

С учетом эффективности и безопасности деносумаба [31] Американская ассоциация клинической онкологии (ASCO) рекомендует рассмотреть применение деносумаба для пациентов с ММ [32].

Кроме изучения эффективности новых препаратов не снижается научный интерес и к бисфосфонатам. Противоопухольевый эффект бисфосфонатов против клеток ММ потенциально изучался как *in vitro* [33, 34], так и *in vivo* [35]. В связи с этим интересными являются результаты отдельных рандомизированных контролируемых проспективных исследований, показывающих различия в показателях общей выживаемости у пациентов, получающих бисфосфонаты, по сравнению с плацебо/другими бисфосфонатами. Например, в 2 исследованиях

A. Aviles и соавт. (2007; 2013), сравнивавших золедроновую кислоту с плацебо, показана достоверность в увеличении общей выживаемости при ММ [36, 37]. Результаты исследования G.J. Morgan и соавт. также подтвердили клинически значимое увеличение общей выживаемости при ММ в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими клодронат [38]. Прямые сравнения, сделанные в сетевом метаанализе 16 рандомизированных контролируемых исследований с участием 5260 пациентов с ММ, также подтвердили различия в показателях общей выживаемости между группами золедроновой кислоты и плацебо (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,46–0,91) или этидроната (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,29–0,87) [39]. По данным метаанализа, выживаемость без прогрессирования не различалась между группами золедроновой кислоты и любых других азотсодержащих бисфосфонатов или клодроната [39]. Увеличение показателей общей выживаемости, скорее всего, связано со снижением числа ССКС в группе пациентов, получающих бисфосфонаты, по сравнению с группами плацебо или отсутствия лечения (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,63–0,88; $p = 0,0005$). При непрямом сравнении было

показано превосходство золедроновой кислоты над плацебо (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,37–0,76), золедроновой кислоты над ибандронатом (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,26–0,98) и памидроната 90 мг над плацебо (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,49–0,96) [39]. С учетом данных исследования и метаанализа бисфосфонаты рекомендованы ASCO для клинического применения при ММ [32].

Заключение

Остеомодифицирующие агенты (деносуаб и бисфосфонаты) показаны для снижения риска ССКС у большинства пациентов с метастазами в костях солидных опухолей и ММ. Назначение и мониторинг терапии остеомодифицирующими агентами (ОМА) должны проводиться согласно клиническим и/или экспертным рекомендациям (ASCO, Ассоциации онкологов России, Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии и др.). Необходимо продолжать проведение клинических исследований по оценке роли остеомодифицирующих агентов при ММ. При этом важна оценка не только частоты ССКС, но и возможных изменений качества жизни. Проведение анализа целесообразно по данным опросников, заполненных пациентами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. BioScientifica Ltd, 2010. 221 p.
- Reagan M.R., Liaw L., Rosen C.J., Ghobrial I.M. Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: Emerging roles of the osteoblast. *Bone* 2015;75:161–9. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.021.
- Wick M.R. Metastases to bone. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(1):53–65. DOI: 10.1053/j.semdp.2013.12.001.
- Coleman R.E., Body J.J., Aapro M. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3):iii124–37. DOI: 10.1093/annonc/mdu103.
- Неледов Д.В., Шавладзе Н.З. Диагностика метастазов в кости: возможности методики магнитно-резонансной томографии всего тела. *Сибирский онкологический журнал* 2009;(прил. 1):142–3. [Neledov D.V., Shavladze N.Z. Bone metastases diagnosis: the possibilities of whole-body magnetic resonance imaging. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;(Suppl. 1):142–3. (In Russ.)].
- Петрова А.Д. Оценка эффективности лекарственного лечения метастазов в костях у больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Petrova A.D. Drug treatment efficacy of bone metastases in patients with breast cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.)].
- Seibel M.J. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(10):504–17. DOI: 10.1038/npcnc0320.
- Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;22(4):289–331. DOI: 10.1016/s0305-7372(96)90021-3.
- Pecherstorfer M., Zimmer-Roth I., Schilling T. et al. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):97–103. DOI: 10.1210/jcem.80.1.7829646.
- Jung K., Lein M., Stephan C. et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004;111(5):783–91. DOI: 10.1002/ijc.20314.
- Маркеры метаболизма костной ткани. Доступно по: www.biochemmack.ru. [Bone metabolism markers. Available at: www.biochemmack.ru. (In Russ.)].
- Lacroix M., Marie P.J., Body J.J. Protein production by osteoblasts: modulation by breast cancer cell-derived factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;61(1):59–67. DOI: 10.1023/a:1006408916224.
- Tahtela R., Tholix E. Serum concentrations of type I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16(4B):2289–93.
- Pecoraro V., Roli L., Germagnoli L., Banfi G. The prognostic role of bone turnover markers in multiple myeloma patients: the impact of their assay. A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96(1):54–66. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.001.
- Woitge H.W., Pecherstorfer M., Li Y. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):792–801. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.5.792.
- Lipton A., Demers L., Curley E. et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998;34(13):2021–6. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00277-9.
- Soubrierbielle J.C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):312–9. DOI: 10.1097/00002281-199907000-00016.
- Vinholes J.J., Purohit O.P., Abbey M.E. et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate

- for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997;8(12):1243–50. DOI: 10.1023/a:1008238422151.
19. Miura H., Yamamoto I., Takada M. et al. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J* 1997;44(5):751–7. DOI: 10.1507/endocrj.44.751.
 20. Hou M.F., Tsai L.Y., Tsai S.M. et al. Biochemical markers for assessment of bone metastases in patients with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15(8):452–60.
 21. Петрова А.Д., Стенина М.Б., Манзюк Л.В. и др. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):23–7. [Petrova A.D., Stenina M.B., Manzyuk L.V. et al. Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(1–2):23–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27.
 22. Chesnut C.H. III. Sources of biological bone marker variation. In: *Bone markers: Biochemical and clinical perspectives*. Eds.: R. Eastell, M. Baumann, N.R. Hoyle. London: Martin Dunitz, 2001. Pp. 119–121.
 23. Seibel M.J., Lang M., Geilenkeuser W.J. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001;47(8):1443–50.
 24. Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int* 2001;7(4):348–51. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
 25. Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P. et al. Serum N-terminal propeptide of collagen type I is associated with the number of bone metastases in breast and prostate cancer and correlates to other bone related markers. *Biomark Cancer* 2011;3:15–23. DOI: 10.4137/BIC.S6484.
 26. Aktas B., Kasmir-Bauer S., Lehmann N. et al. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2013;30(1):441–7. DOI: 10.3892/or.2013.2409.
 27. Wang Z., Lu Y., Qiao D. et al. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol* 2015;4(3):85–91. DOI: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
 28. Coleman R.E. The Clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002;94(10):2521–3. DOI: 10.1002/cncr.10522.
 29. Vinholes J., Coleman R., Lacombe D. et al. Assessment of bone response to systemic therapy in an EORTC trial: preliminary experience with the use of collagen cross-link excretion. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1999;80(1–2):221–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690506.
 30. Lipton A., Cook R., Saad F. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008;113(1):193–201. DOI: 10.1002/cncr.23529.
 31. Raje N., Terpos E., Willenbacher W. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):370–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
 32. Anderson K., Ismaila N., Flynn P.J. et al. Role of bonemodifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(8):812–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6402.
 33. Aparicio A., Gardner A., Tu Y. et al. *In vitro* cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia* 1998;12(2):220–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2400892.
 34. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cells: a novel anti-tumour activity. *Br J Haematol* 1997;98(3):665–72. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.2713086.x.
 35. Dhodapkar M.V., Singh J., Mehta J. et al. Anti-myeloma activity of pamidronate *in vivo*. *Br J Haematol* 1998;103(2):530–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00976.x.
 36. Aviles A., Nambo M.J., Neri N. et al. Anti-tumor effects of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2007;24(2):227–30. DOI: 10.1007/BF02698044.
 37. Aviles A., Neri N., Huerta-Guzman J., Nambo M.J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2013;20(1):e13–20. DOI: 10.3747/co.20.1055.
 38. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9757):1989–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.
 39. Mhaskar R., Kumar A., Miladinovic B., Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD003188. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4.

Вклад авторов

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи;
В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;
И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article writing;
V.B. Larionova: concept and design development, article editing, final approval of the article;
I.B. Kononenko: collection of literature data and their interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

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.

Статья поступила: 25.10.2020. **Принята к публикации:** 12.12.2020.
Article submitted: 25.10.2020. **Accepted for publication:** 12.12.2020.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-73-82



Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями

В.В. Дмитриев, Н.В. Липай, Н.В. Мигаль, И.В. Бегун, 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

Цель исследования – оценить фармакокинетику надропарина и далтепарина при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 52 фармакокинетических исследований с участием 34 пациентов с онкологическими заболеваниями, лечение которых было осложнено венозным тромбозом. Медиана возраста пациентов – 14,5 (7–18) года. В зависимости от величины суточной дозы и вида вводимого гепарина результаты фармакокинетических исследований были разделены на 6 групп. Далтепарин натрия: на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении подкожное введение далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) анти-Ха МЕ/кг каждые 12 ч – 6 наблюдений; подкожное введение каждые 12 ч в дозе 100,5 (91,0–141,0) анти-Ха МЕ/кг – 18 наблюдений; длительное непрерывное введение с постоянной скоростью в суточной дозе 201,0 (180,0–265,0) анти-Ха МЕ/кг – 6 наблюдений. Надропарин кальция: 62,0 (53,0–71,0) анти-Ха МЕ/кг каждые 12 ч – 6 наблюдений; 93,5 (80,0–117,0) анти-Ха МЕ/кг через 12 ч – 10 наблюдений; подкожное введение в дозе 203,0 (170,0–236,0) анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки – 6 наблюдений.

Результаты. В стационарном состоянии площадь под фармакокинетической кривой (AUC) далтепарина и надропарина, независимо от режима введения, обусловлена максимальной специфической активностью и периодом полувыведения. Для далтепарина не выявлено взаимосвязи между AUC и величиной клиренса эндогенного креатинина. В противоположность далтепарину величина AUC после введения надропарина была тесно связана с клиренсом эндогенного креатинина. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражало присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяло объективно оценить достижение терапевтического эффекта, регистрируемого по степени торможения генерации тромбина.

Заключение. Не выявлено существенных преимуществ надропарина перед далтепаринном при использовании антикоагулянтов в сопоставимых дозах в случае венозных тромбозов, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями. Подкожное введение 50 % суточной дозы надропарина с интервалом 12 ч предпочтительнее, чем однократное введение 100 % суточной дозы каждые 24 ч. Обязателен контроль за введением низкомолекулярных гепаринов у детей с онкологическими заболеваниями для принятия решения об адекватности выбранной дозы антикоагулянта.

Ключевые слова: венозный тромбоз, злокачественные новообразования, дети, подростки, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями. Онкогематология 2021;16(1):73–82.

Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in thrombosis, complicate the treatment of children with cancer

V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, N.V. Migal, I.V. Begun, 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

Objective: to evaluate the pharmacokinetics of nadroparin and dalteparin in thrombosis complicating the treatment of children with malignant neoplasms.

Materials and methods. The results of 52 pharmacokinetic studies performed in 34 patients with malignant neoplasms, whose treatment was complicated by venous thrombosis, were analyzed. The age of the patients is from 7 to 18 years,

the median is 14.5 years. Depending on the value of daily dose and type of heparin administered, the results of pharmacokinetic studies were divided into 6 groups. Dalteparin sodium: during period of chemotherapy induced thrombocytopenia, subcutaneous injection at a dose of 51.0 (40.0–72.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 6 studies; subcutaneous injection every 12 hours at a dose of 100.5 (91.0–141.0) anti Xa IU/kg – 18 observations; long-term continuous administration at a constant rate at a daily dose of 201.0 (180.0–265.0) anti Xa IU/kg – 6 pharmacokinetic observations. Nadroparin calcium: 62.0 (53.0–71.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 6 studies; 93.5 (80.0–117.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 10 observations; subcutaneous injection at a dose of 203.0 (170.0–236.0) anti Xa IU/kg once a day – 6 pharmacokinetic observations.

Results. At steady-state, the area under the pharmacokinetic curve (AUC) of dalteparin and nadroparin, regardless of the mode of administration, depended on the maximum specific activity and half-life. No relationship was found for dalteparin between AUC and endogenous creatinine clearance. In contrast to dalteparin, the AUC after administration of nadroparin was closely related to endogenous creatinine clearance. The increase in chronometric indices indirectly reflected the presence of an anticoagulant in the blood, but did not allow an objective assessment of therapeutic effect achievement, recorded by the degree of thrombin generation inhibition.

Conclusion. There were no significant advantages of nadroparin compared with dalteparin when using in comparable doses in the case of venous thrombosis, complicated the treatment of children with malignant neoplasms. Subcutaneous administration of 50 % nadroparin calcium daily dose with 12 hours interval is preferred over a single administration of 100 % daily dose every 24 hours. It is mandatory to monitor the administration of low molecular weight heparins in children with oncological diseases in order to make a decision on the adequacy of anticoagulant dose to the therapeutic range.

Key words: venous thrombosis, malignant neoplasms, children, adolescents, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin

For citation: Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. et al. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in thrombosis, complicate the treatment of children with cancer. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):73–82. (In Russ.).

Введение

Современная антикоагулянтная терапия острого тромбоза, осложнившего программное лечение детей со злокачественными новообразованиями, предусматривает использование различных низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [1–3]. Согласно утвержденным Минздравом инструкциям по медицинскому применению данные о безопасности и эффективности далтепарина у детей ограничены, возможность применения надропарина у детей не оговорена, а из-за отсутствия клинических данных использование НМГ детям не рекомендовано. Благодаря рекомендациям по противотромботическому лечению, изложенным в публикациях [4, 5], основанных на принципах доказательной медицины, растет число сообщений об успешном применении off-label НМГ при тромбозах, осложнивших лечение детей [6, 7], в том числе со злокачественными новообразованиями. Клиническое использование антикоагулянтов у детей требует ответа на вопросы об изменении во времени содержания лекарственного средства в организме, его влиянии на коагуляционные показатели пациента и тромбинообразование. Фармакокинетические исследования, основанные на однократном введении фиксированной дозы антикоагулянта ограниченному контингенту здоровых взрослых волонтеров, не могут быть использованы для планирования длительной антикоагулянтной терапии у детей и подростков с тромбозами, осложнившими онкологическое заболевание.

Систематизированных данных о фармакокинетике и фармакодинамике кальциевой соли надропарина, натриевой соли далтепарина у детей с тромбозами, в том числе со злокачественными новообразованиями, в публикациях не приведено.

Цель исследования – оценить фармакокинетику надропарина и далтепарина при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

После подписания информированного согласия на проведение противотромботического лечения (протокол противотромботического лечения и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом Центра: протокол № 12 от 26.12.2016) в исследование были включены 34 пациента с онкологическими заболеваниями, протокольное лечение которых осложнено венозным тромбозом. Медиана возраста пациентов составила 14,5 (7–18) года. Тромбоз осложнил лечение 17 детей с острым лимфобластным лейкозом, 3 пациентов с острым миелобластным лейкозом, 1 ребенка с гемофагоцитарным гистиоцитозом, 5 детей с опухолями центральной нервной системы, 7 детей с лимфомой с поражением лимфатических узлов средостения, 1 ребенка с хорионкарциномой средостения. Ассоциированный с венозным катетером тромбоз внутренней яремной вены верифицирован у 7 детей, подключичной вены – у 12, бедренной вены с распространением на общую подвздошную вену – у 4, тромбоз глубоких вен плеча после пункции и катетеризации кубитальной вены – у 2. Вне связи с венозным катетером тромбоз сагиттального и/или поперечного синуса осложнил лечение 4 детей с острым лимфобластным лейкозом, тромбоз бедренной и глубоких вен голени – 5. Клинических и лабораторных признаков печеночно-почечной недостаточности у детей не было.

Наличие венозного тромбоза верифицировали при первом появлении клинических симптомов (отек,

ограничение движений из-за боли в заинтересованной зоне, изменение окраски кожи, болезненность и повышение температуры кожи при пальпации по ходу вены) путем проведения диагностического ультразвукового исследования [8].

Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq 500, Logiq 9 (GEMS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование нижней полой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, яремных вен. Основными диагностическими критериями тромботического поражения участка венозного русла для большинства пациентов были наличие обтурирующих просвет сосуда гипоизоэхогенных тканевых масс, отсутствие либо неполная реакция на компрессию, отсутствие кровотока в режимах цветового доплеровского картирования. Неокклюзивный тромбоз проявлялся наличием относительно однородных тромбомасс, которые частично не соприкасались со стенками пораженной вены. Тромботическая окклюзия вен характеризовалась обтурацией вены гипоэхогенными или среднеэхогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависели от давности процесса.

Наличие тромбоза определило показания для проведения длительного противотромботического лечения с использованием антикоагулянтов. Необходимость систематического выполнения люмбальной, костно-мозговой пункции на фоне специфической терапии, способствующей в ряде случаев развитию гипокоагуляционных изменений и химиоиндуцированной тромбоцитопении, определила выбор антикоагулянта в пользу НМГ. Для лечения использовали далтепарин натрия (*Dalteparin sodium*) производства Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co (KG, Германия/Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Бельгия) и надропарин кальция (*Nadroparin calcium*) производства Aspen Notre Dame de Bondeville (Франция), рекомендованные для противотромботического лечения и зарегистрированные в Республике Беларусь в виде лекарственных средств фраксипарин и фраксипарин соответственно.

В остром периоде (первые 30 дней после дебюта) по факту выявления тромбоза большинство пациентов получали далтепарин путем внутривенного введения суточной дозы с постоянной скоростью. При стабильном состоянии пациента и отсутствии инфузионной терапии в остром или подостром периоде тромбоза (2–3 мес) переходили на подкожное введение далтепарина или надропарина в дозах, рекомендованных инструкциями по медицинскому применению лекарственного средства. На этапах лечения основного заболевания каждому из обследованных пациентов суточную дозу НМГ, необходимую для достижения терапевтического диапазона специфической активности не менее 0,5 анти-Ха МЕ/мл (далее – МЕ/мл), корректировали несколько раз. После достижения стацио-

нарного состояния (не менее 5 предшествовавших инъекций) через 3 ч после очередного введения надропарина или далтепарина в рекомендованных инструкцией дозах терапевтический диапазон 0,5 МЕ/мл был достигнут только у половины (15 из 34) больных, признаков передозировки (>1,0 МЕ/мл) не наблюдалось. Для достижения терапевтического диапазона для части пациентов рекомендуемые инструкцией вводимые суточные дозы обоих НМГ были увеличены на 20–30 %. Пациентам с тромбоцитопенией от 50 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ вследствие химиотерапии суточную дозу НМГ редуцировали с учетом фасовки.

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства при массе тела пациента ≤ 56 кг редуцированная терапевтическая доза далтепарина натрия составляет 5000 анти-Ха МЕ, при массе тела 57–68 кг – 7500 анти-Ха МЕ. При перерасчете на единицу массы тела редуцированная терапевтическая доза далтепарина для пациента с массой тела ≤ 56 кг составит 89 анти-Ха МЕ/кг в сутки ($5000/56 = 89$), для пациента с массой тела 57–68 кг – 131–110 анти-Ха МЕ/кг в сутки ($7500/57 = 131$; $7500/68 = 110$). Медиана продолжительности введения редуцированной дозы НМГ у 12 пациентов составила 15 (7–21) сут.

Решение о выборе между далтепарином или надропарином принимали в зависимости от наличия антикоагулянта в аптеке. В случае необходимости замены одного НМГ на другой для фармакокинетического анализа использованы данные, зарегистрированные не менее чем через 2 нед после смены антикоагулянта.

Всего проанализированы результаты 52 фармакокинетических исследований у 34 пациентов. В зависимости от величины суточной дозы и вида вводимого гепарина результаты фармакокинетических исследований были разделены на 6 групп:

- 1-я группа ($n = 6$) – далтепарин в суточной дозе 102,0 (80,0–144,0) анти-Ха МЕ/кг (далее – МЕ/кг) в виде 2 подкожных инъекций по 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 2-я группа ($n = 18$) – далтепарин в суточной дозе 201,0 (180,0–280,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 3-я группа ($n = 6$) – далтепарин путем непрерывной инфузии с постоянной скоростью в дозе 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг в течение суток;
- 4-я группа ($n = 6$) – надропарин в суточной дозе 124,0 (105,0–142,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 62,0 (53,0–71,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 5-я группа ($n = 10$) – надропарин в суточной дозе 187,0 (160,0–235,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 6-я группа ($n = 6$) – надропарин в дозе 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг в сутки в виде однократной подкожной инъекции.

Фармакокинетическое исследование выполняли в день введения очередной дозы НМГ не ранее чем через 48 ч после начала антикоагулянтной терапии

в выбранном режиме дозирования. Перед введением очередной дозы НМГ определяли остаточную (исходную) минимальную специфическую активность НМГ, после чего однократно вводили подкожно очередную дозу лекарственного средства, содержащего НМГ. Через 1 ч регистрировали степень прироста, в течение последующих 3, 6, 9 и 12 ч, а при необходимости 18 и 24 ч – динамику снижения активности анти-Ха в МЕ/мл. При внутривенном введении далтепарина исследование проводили каждые 6 ч на протяжении суток фармакокинетического исследования.

Кровь, полученную путем пункции периферической вены без наложения жгута, в пластиковых пробирках типа вакутайнер стабилизировали 3,2 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Цельную кровь центрифугировали в течение 5 мин при 200g для получения богатой тромбоцитами плазмы, которую отбирали в отдельную пробирку для получения бедной тромбоцитами плазмы путем центрифугирования в течение 20 мин при 2000g. Исследование плазменного гемостаза включало регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен (1968), активности анти-Ха с использованием хромогенных субстратов и универсального калибратора. Регистрацию показателей выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с применением диагностических наборов (Instrumentation Laboratory). Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов (Instrumentation Laboratory). Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности применяемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых взрослых пациентов. Эндогенный потенциал тромбина бедной тромбоцитами плазмы определяли методом Hemker на флуороскане Fluoroskanascent (Thermo Electroncorporation, Нидерланды) с использованием наборов реагентов фирмы Thromboscopes BV. Реакцию инициировали смесью 2,5 mM флуосубстрата в 0,1 M растворе кальция хлорида (набор FluCa, кат. № TS50.00) в присутствии реагента PPP для бедной тромбоцитами плазмы (кат. № TS30.00), содержащего смесь 5,0 pM раствора тканевого фактора и 4 μM смеси фосфолипидов. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли на автоматическом анализаторе MICROS-60.

Расчеты фармакокинетических параметров проведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Перечень фармакокинетических характеристик: исходная, или минимальная, специфическая активность (C_{\min})

(в анти-Ха МЕ/мл) перед введением лекарственного средства, максимальная специфическая активность (C_{\max}) (в анти-Ха МЕ/мл) и время достижения C_{\max} (в часах) после введения очередной дозы антикоагулянта. Константу элиминации (K_{el}) рассчитывали как степенной показатель уравнения экспоненциальной кривой, отражающей динамику снижения активности анти-Ха после введения очередной дозы НМГ. Период полувыведения рассчитывали как отношение $\ln 2 / K_{el}$ ($T_{1/2} = \ln 2 / K_{el} = 0,693 \cdot K_{el}^{-1}$, ч). С использованием трапезоидального правила рассчитана площадь под фармакокинетической кривой (area under the time versus concentration curve, AUC) (в МЕ·мл⁻¹·ч). Дополнительно в день проведения фармакокинетического исследования определяли клиренс эндогенного креатинина методом Кокрофта–Голта [9, 10].

Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Результаты представлены как медиана, 10–90-й процентиля. Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определяли по критерию Манна–Уитни (U-тест), для попарно связанных вариантов – по критерию Вилкоксона (T-тест). Взаимосвязь анализируемых признаков оценивали по критерию Gamma (G).

Результаты

Длительное непрерывное титрование далтепарина с постоянной скоростью в суточной дозе 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг при остром тромбозе сопровождалось повышением до 0,69 (0,46–0,83) МЕ/мл специфической активности НМГ, что соответствовало рекомендуемому авторами [4, 5] терапевтическому диапазону. Поддержание постоянной специфической активности НМГ обеспечивало достижение максимальной AUC 16,6 (11,5–19,0) МЕ·мл⁻¹·ч в течение суток. Изменение C_{\max} далтепарина в крови пациентов, не имевших признаков печеночно-почечной недостаточности, не было связано ($G = -0,04$; $p = 0,85$) с изменением клиренса эндогенного креатинина 133,0 (70,0–337,0) мл·ч⁻¹. Увеличение дозы лекарственного средства более 200 МЕ/кг было продиктовано необходимостью достижения терапевтического диапазона для 4 из 6 пациентов после предшествовавшего контроля.

Перевод на подкожное введение далтепарина каждые 12 ч в дозе 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг сопровождался максимальным повышением специфической активности НМГ в крови до 0,65 (0,53–0,88) МЕ/мл через 3,0 (1,0–3,0) ч после очередной инъекции по сравнению ($p = 0,002$; U-тест) с исходным значением. Через 6 ч специфическая активность антикоагулянта 0,32 (0,25–0,4) МЕ/мл была меньше терапевтического минимума 0,5 МЕ/мл. Величина AUC_{0-12} 4,7 (2,3–6,4) МЕ·мл⁻¹·ч зависела ($G = 0,53$; $p = 0,03$) от периода полувыведения 4,3 (2,9–5,0) ч. Изменение клиренса эндогенного креатинина 121,0 (58,0–173,0) мл·ч⁻¹ оказало на величину AUC значительно меньшее влияние ($G = -0,3$; $p = 0,4$), чем изменение величины C_{\max}

0,65 (0,53–0,74) МЕ/мл ($G = 0,63$; $p = 0,01$). Период полувыведения далтепарина 4,3 (2,9–5,0) ч не зависел ($G = 0,24$; $p = 0,7$) от величины суточной дозы антикоагулянта. Достижение C_{\max} сопровождалось ($p = 0,06$; парный Т-тест) увеличением R (АПТВ) с 1,12 (0,82–1,28) до 1,57 (1,0–1,7) и более выраженным ($p = 0,008$; парный Т-тест) снижением эндогенного потенциала тромбина до 350,0 (140,0–950,0) нМ/л·мин.

Химиоиндуцированная тромбоцитопения требовала редуцирования суточной дозы НМГ. После достижения стационарного состояния на фоне подкожного введения далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг каждые 12 ч инициальная активность антикоагулянта составляла 0,11 (0,05–0,23) МЕ/мл. После очередного подкожного введения далтепарина C_{\max} 0,48 (0,26–0,66) МЕ/мл была достигнута через 2,0 (1,0–3,0) ч и коррелировала ($G = 0,52$; $p = 0,01$) с величиной дозы препарата. AUC 3,7 (1,9–7,0) МЕ·мл⁻¹·ч также зависела ($G = 0,94$; $p = 0,004$) от величины введенной дозы антикоагулянта и не зависела ($G = 0,19$; $p = 0,36$) от изменений величины клиренса креатинина 50,5 (36,0–99,0) мл·ч⁻¹. Достижение C_{\max} ($p = 0,027$; парный Т-тест) сопровождалось незначительным увеличением R (АПТВ) с 0,92 (0,82–1,15) до 1,2 (1,04–1,52) и снижением эндогенного потенциала тромбина до 1250,0 (870,0–1580,0) нМ/л·мин. C_{\min} 0,11 (0,05–0,23) МЕ/мл через 12 ч после введения очередной дозы 51,0 (45,0–72,0) МЕ/кг не отличалась ($p = 0,21$; U-тест) от таковой 0,17 (0,1–0,31) МЕ/мл после введения дозы 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг.

Подкожное введение с интервалом 12 ч терапевтической дозы надропарина 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг сопровождалось повышением специфической активности НМГ в крови до 0,66 (0,41–1,02) МЕ/мл через 3 ч после инъекции по сравнению ($p = 0,0002$; U-тест) с исходным значением 0,19 (0,09–0,23) МЕ/мл. Через 6 ч специфическая активность антикоагулянта 0,32 (0,25–0,4) МЕ/мл была ниже терапевтического минимума 0,5 МЕ/мл, рекомендованного авторами [4, 5]. Достижение C_{\max} сопровождалось увеличением ($p = 0,06$; парный Т-тест) R (АПТВ) с 1,13 (0,85–1,43) до 1,4 (1,2–1,7) и снижением ($p = 0,012$) эндогенного потенциала тромбина до 513,0 (245,0–1030,0) нМ/л·мин по сравнению с исходным значением 1621,0 (1020,0–1800,0) нМ/л·мин.

Подкожное введение в стационарном состоянии надропарина в дозе 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг 1 раз в сутки сопровождалось по сравнению ($p = 0,014$) с исходным значением повышением специфической активности до 0,82 (0,58–1,07) МЕ/мл. Через 12 ч после однократной инъекции 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг специфическая активность НМГ составляла 0,38 (0,51–0,28) МЕ/мл (что было ниже терапевтического порога у 5 из 6 пациентов), постепенно снижаясь к концу суток до 0,13 (0,07–0,19) МЕ/мл. AUC_{0–24} 8,5 (4,6–12,4) МЕ·мл⁻¹·ч естественно превышала ($p = 0,017$; U-тест) таковую AUC_{0–12} 4,6 (3,3–6,5) МЕ·мл⁻¹·ч, зарегистри-

рованную после подкожной инъекции 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг каждые 12 ч. Величина AUC_{0–24} 8,5 (4,6–12,4) МЕ·мл⁻¹·ч зависела ($G = 0,63$; $p = 0,03$) от повышения C_{\max} до 0,82 (0,58–1,07) МЕ/мл. Увеличение периода полувыведения надропарина до 4,3 (3,9–6,0) ч из крови пациентов, не имевших признаков печеночно-почечной недостаточности, было связано ($G = -0,87$; $p = 0,014$) с изменением клиренса эндогенного креатинина 95,0 (65,0–146,0) мл·ч⁻¹ и не зависело ($G = 0,13$; $p = 0,73$) от дозы НМГ. C_{\min} 0,13 (0,07–0,19) МЕ/мл через 24 ч после введения очередной дозы 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг не отличалась ($p = 0,21$; U-тест) от аналогичного показателя 0,19 (0,09–0,23) МЕ/мл при введении 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг каждые 12 ч.

При химиоиндуцированной тромбоцитопении после достижения стационарного состояния на фоне подкожного введения надропарина в дозе 62,0 (53,0–71,0) МЕ/кг каждые 12 ч C_{\min} антикоагулянта составила 0,3 (0,09–0,51) МЕ/мл. После очередного подкожного введения надропарина C_{\max} 0,55 (0,37–0,72) МЕ/мл была достигнута через 3,0 (1,0–3,0) ч. AUC 4,1 (2,9–7,1) МЕ·мл⁻¹·ч находилась в обратной зависимости ($G = -0,99$; $p = 0,004$) от величины клиренса эндогенного креатинина 120,7 (39,0–203,0) мл·ч⁻¹ и в прямой зависимости ($G = 0,45$; $p = 0,054$) от периода полувыведения 4,5 (3,6–6,1) ч. Достижение C_{\max} сопровождалось увеличением ($p = 0,062$; парный Т-тест) R (АПТВ) с 0,98 (0,72–1,23) до 1,14 (1,04–1,52) и способствовало торможению генерации тромбина, на что указывала величина эндогенного потенциала тромбина 1140,0 (1356,0–1670,0) нМ/л·мин по сравнению ($p = 0,045$; парный Т-тест) с исходным значением 1848 (1500,0–1920,0) нМ/л·мин (см. таблицу).

Обсуждение

Мы подтвердили известный постулат о том, что наиболее оптимальный способ введения гепарина для противотромботической терапии – непрерывное внутривенное титрование антикоагулянта с постоянной скоростью. Наибольшая AUC 16,6 (11,5–19,0) МЕ·мл⁻¹·ч зарегистрирована на фоне непрерывного внутривенного введения далтепарина с постоянной скоростью. Величина вводимой после коррекции суточной дозы натриевой соли далтепарина как для внутривенного 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг, так и подкожного введения 201,0 (180,0–280,0) МЕ/кг у половины пациентов превышала стартовую дозу 200 МЕ/кг, рекомендованную инструкцией. Аналогичная ситуация выявлена при подкожном введении надропарина. Вводимая суточная доза надропарина превышала стартовую дозу 86 анти-Ха МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций, рекомендованную инструкцией, в 11 из 16 наблюдений – в 5-й и 6-й группах.

Достижение терапевтического минимума 0,5 анти-Ха МЕ/мл после подкожного введения 1 раз в сутки кальциевой соли надропарина, позиционированной

Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями, Me (10–90-й процентиля)
 Pharmacokinetics of low-molecular heparins in thrombosis, complicated treatment of children with oncological diseases, Me (10–90th percentiles)

Показатель Parameter	Далтепарин натрия Dalteparin sodium						Надропарин кальция Nadroparin calcium		
	подкожно 51,0 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (n = 6) subcutaneous 51.0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 6)	подкожно 100,5 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (n = 18) subcutaneous 100.5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 18)	внутривенно титрование (n = 6) intravenously titration (n = 6)	подкожно 62,0 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (n = 6) subcutaneous 62.0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 6)	подкожно 93,5 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (n = 10) subcutaneous 93.5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 10)	подкожно 203,0 анти-Xa ME/кг 1 раз в сутки (n = 6) subcutaneous 203.0 anti Xa IU/kg × once a day (n = 6)			
Группа Group	1	2	3	4	5	6			
Масса тела, кг Body weight, kg	52,0 (40,0–75,0)	50,0 (36,0–73,0)	49,0 (40,0–65,0)	53,0 (38,0–68,0)	51,0 (32,0–67,0)	49,0 (41,0–57,0)			
Уровень тромбоцитов крови, 10 ⁹ /л Blood platelets, 10 ⁹ /L	80,0 (55,0–98,0)	223,0 (201,0–319,0)	236,0 (222,0–361,0)	85,0 (73,0–100,0)	315,0 (184,0–482,0)	326,0 (188,0–466,0)			
Суточная доза, анти-Xa ME/кг Daily dose, anti Xa IU/kg	102,0 (80,0–144,0) p _{1–2} = 0,002	201,0 (180,0–280,0) p _{2–3} = 0,95	201,0 (180,0–265,0) p _{3–1} = 0,003	124,0 (105,0–142,0) p _{4–5} = 0,005	187,0 (160,0–235,0) p _{5–6} = 0,83	203,0 (170,0–236,0) p _{6–4} = 0,01			
Введено с кратностью каждые 12 ч, анти-Xa ME/кг Administered every 12 hours, anti Xa IU/kg	51,0 (40,0–72,0) p _{1–2} = 0,009	100,5 (91,0–141,0)	–	62,0 (53,0–71,0) p _{4–5} = 0,005	93,5 (80,0–117,0)	–			
Исходная активность, анти-Xa ME/мл Initial, anti Xa IU/ml	0,11 (0,05–0,23)	0,17 (0,1–0,31)	0,15 (0,12–0,35)	0,3 (0,09–0,51)	0,19 (0,09–0,23)	0,13 (0,07–0,19)			
Максимальная специфическая активность (C _{max}), анти-Xa ME/мл Maximum specific activity (C _{max}), anti Xa IU/ml	0,48* (0,26–0,66) p _{1–2} = 0,03	0,65* (0,53–0,88) p _{2–3} = 0,96	0,69* (0,46–0,83) p _{3–1} = 0,03	0,55* (0,37–0,72) p _{4–5} = 0,08	0,66* (0,41–1,02) p _{5–6} = 0,04	0,82* (0,58–1,07) p _{6–4} = 0,045			
Время достижения C _{max} , ч Time to achieve C _{max} , hour	2,0 (1,0–3,0) p _{1–2} = 0,15	3,0 (1,0–3,0)	–	3,0 (1,0–3,0) p _{4–5} = 0,8	3,0 (3,0–3,0) p _{5–6} = 0,75	3,0 (1,0–3,0) p _{6–4} = 0,95			
Время полувыведения (T _{1/2}), ч Half-life (T _{1/2}), hour	4,1 (3,6–5,2) p _{1–2} = 0,28	4,3 (2,9–5,0)	–	4,5 (3,6–6,1) p _{4–5} = 0,32	4,6 (3,6–6,4) p _{5–6} = 0,8	4,3 (3,9–6,0) p _{6–4} = 0,15			
Площадь под фармакокине- тической кривой (AUC), ME·мл ⁻¹ ·ч Area under the pharmacokinetic curve (AUC), IU·ml ⁻¹ ·hour	3,7 (1,9–7,0) p _{1–2} = 0,39	4,7 (2,3–6,4) p _{2–3} = 0,002	16,6 (11,5–19,9) p _{3–1} = 0,001	4,1 (2,9–7,1) p _{4–5} = 0,08	4,6 (3,3–6,5) p _{5–6} = 0,017	8,5* (4,6–12,4) p _{6–4} = 0,029			

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Далтепарин натрия Dalteparin sodium			Надропарин кальция Nadroparin calcium		
	ПОДКОЖНО 51,0 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки (n = 6) subcutaneous 51.0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 6)	ПОДКОЖНО 100,5 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки (n = 18) subcutaneous 100.5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 18)	внутривенно титрование (n = 6) intravenously 201.0 anti Xa IU/kg titration (n = 6)	ПОДКОЖНО 62,0 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки (n = 6) subcutaneous 62.0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 6)	ПОДКОЖНО 93,5 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки (n = 10) subcutaneous 93.5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (n = 10)	ПОДКОЖНО 203,0 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки (n = 6) subcutaneous 203.0 anti Xa IU/kg × once a day (n = 6)
Клиренс эндогенного креатина, мл·мин ⁻¹ Endogenous creatine clearance, ml·min ⁻¹	50,5 (36,0–99,0) P ₁₋₂ = 0,03	121,0 (58,0–173,0) P ₂₋₃ = 0,26	133,0 (70,0–337,0) P ₃₋₁ = 0,026	120,7 (39,0–203,0) P ₄₋₅ = 0,85	123,0 (90,0–157,0) P ₅₋₆ = 0,32	95,0 (65,0–146,0) P ₆₋₄ = 0,031
Минимальная R (АПТВ) до введения Minimum R (APTT) before administration	0,92 (0,82–1,15) P ₁₋₂ = 0,73	1,12 (0,82–1,28) P ₂₋₃ = 0,68	1,15 (0,9–1,2) P ₃₋₁ = 0,08	0,98 (0,72–1,23) P ₄₋₅ = 0,8	1,13 (0,85–1,43) P ₅₋₆ = 0,9	1,15 (0,76–1,54) P ₆₋₄ = 0,6
Максимальная R (АПТВ) после введения Maximum R (APTT) after administration	1,2 (1,04–1,52) P ₁₋₂ = 0,56	1,57* (1,0–1,7) P ₂₋₃ = 0,45	1,6* (1,3–1,9) P ₃₋₁ = 0,052	1,14 (1,04–1,52) P ₄₋₅ = 0,035	1,4 (1,2–1,7) P ₅₋₆ = 0,28	1,89* (1,6–2,7) P ₆₋₄ = 0,051
Эндогенный потенциал тромбина до введения, нМ/л·мин Endogenous thrombin potential before administration, nM/L·min	1690,0 (1300,0– 1900,0) P ₁₋₂ = 0,25	1508,0 (933,0–1658,0) P ₂₋₃ = 0,36	1730,0 (1540,0– 1950,0) P ₃₋₁ = 0,62	1848,0 (1500,0– 1920,0) P ₄₋₅ = 0,35	1621,0 (1020,0–1800,0) P ₅₋₆ = 0,54	1460,0 (802,0–2117,0) P ₆₋₄ = 0,06
Эндогенный потенциал тромбина после введения, нМ/л·мин Endogenous thrombin potential after administration, nM/L·min	1250,0 (870,0–1580,0) P ₁₋₂ = 0,003	350,0* (140,0–950,0) P ₂₋₃ = 0,43	480,0* (240,0–870,0) P ₃₋₁ = 0,004	1140,0* (1356,0– 1670,0) P ₄₋₅ = 0,002	513,0* (245,0–1030,0) P ₅₋₆ = 0,51	443,0* (354,0–680,0) P ₆₋₄ = 0,0051

* Достоверность различия для попарно связанных вариантов до и после введения (парный T-тест, p < 0,05).

Примечание. p – достоверность различия (U-тест) между группами (1, 2, 3 и 4, 5, 6). R – относительная величина; АПТВ – активированное парциальное тромбластиновое время.

* Significance of the difference for the pairwise related variants before and after administration (T-test, p < 0.05)

Note. p – the significance of differences between groups (1, 2, 3 and 4, 5, 6) according to the Mann-Whitney criterion. R – relative value; АРТТ – activated partial thromboplastin time.

преимущественно для подкожных инъекций, в дозе 203,0 (170,0–236,0) анти-Ха МЕ/кг зарегистрировано в течение первых 12 ч после инъекции. При введении суточной дозы надропарина 187,0 (169,0–235,0) анти-Ха МЕ/кг путем введения 93,5 (80,0–117,0) анти-Ха МЕ/кг с интервалом 12 ч терапевтический диапазон был зарегистрирован в течение первых 6 ч после очередной инъекции. Промежуток времени от момента регистрации снижения специфической активности менее 0,5 анти-Ха МЕ/мл до очередной инъекции, на протяжении которого не достигнут терапевтический порог, при введении 2 раза в сутки составлял 6 ч, а при введении суточной дозы в виде 1 подкожной инъекции – 12 ч. Поэтому более физиологично (но менее удобно) подкожное введение суточной дозы кальциевой соли надропарина в виде 2 инъекций (50 % суточной дозы каждая).

Площадь под фармакокинетической кривой далтепарина независимо от режима введения зависела от максимальной специфической активности и периода полувыведения. Не выявлено для далтепарина взаимосвязи между AUC и величиной клиренса эндогенного креатинина. В противоположность далтепарину величина AUC после введения надропарина была тесно связана с клиренсом эндогенного креатинина. По мнению ряда исследователей, НМГ выводятся преимущественно почками. Отсутствие связи между величинами AUC и клиренса эндогенного креатинина для далтепарина косвенно указывало на иной путь метаболических превращений, существующий параллельно почечной элиминации. Все НМГ подвергаются десульфатированию и нейтрализующему воздействию гепариназ, вырабатываемых в печени [11]. Возможно, наряду с почечным путем выведения метаболические превращения далтепарина под воздействием печеночных ферментов также влияют на клиренс антикоагулянта.

Зарегистрированный нами период полувыведения далтепарина из крови детей с тромбозом во время программного лечения онкологического заболевания после достижения стационарного состояния составил от 3 до 5 ч (медиана 4,1 и 4,3 ч для различных групп), надропарина – от 3,5 до 6 ч (медиана 4,3 и 4,6 ч для различных групп). Разброс показателей косвенно указывал на неоднородность групп, что связано, по-видимому, с особенностями специфической химиотерапии и сопроводительной инфузионной терапии при различных злокачественных новообразованиях и гемобластазах.

Результаты сравнительного клинического исследования показали, что у взрослых пациентов, достигших стационарного (устойчивого) состояния после введения антикоагулянта, видимый общий клиренс далтепарина (33 мл/мин) превышал таковой для надропарина (21,4 мл/мин) [12]. При условии, что у детей старше 7 лет скорость клубочковой фильтрации, объем внеклеточной жидкости, а следовательно, и кажу-

щийся объем распределения не отличаются от таковых у взрослых пациентов, можно предположить, что выявленные фармакокинетические различия далтепарина и надропарина могут быть обусловлены структурой и свойствами молекул лекарственных средств. Авторами зарегистрирован более короткий (2,3–2,8 ч) период полувыведения далтепарина (87 % выводится почками) по сравнению с периодом полувыведения (3,7 ч) надропарина (98 % выводится почками) [13]. Следует обратить внимание на существенные различия в периодах полувыведения НМГ, приведенных различными авторами для взрослых пациентов: для далтепарина – 2,3–2,8 ч, для надропарина – 3,7 ч [13, 14], тогда как в другой публикации соответствующие показатели составили 2,0–5,0 и 2,2–3,5 ч [15]. Одна из вероятных причин такого расхождения может быть связана с тем, что после повторных введений НМГ, например далтепарина, пациенту с тромбозом период полувыведения увеличивался до 5 ч, а после однократного введения донорам период полувыведения не превышал 3,0–4,0 ч [14]. При подкожном введении НМГ максимальный эффект в виде повышения специфической активности анти-Ха исследователи регистрировали через 3–4 ч после инъекции.

Повышение специфической активности далтепарина до 0,65 (0,53–0,88) анти-Ха МЕ/мл сопровождалось увеличением R (АПТВ) до 1,57 (1,0–1,7) и торможением генерации тромбина до 350,0 (140,0–950,0) нМ/л·мин, что мало отличалось от значений соответствующих показателей R (АПТВ) 1,4 (1,2–1,7) ($p = 0,48$; U-тест) и эндогенного потенциала тромбина 513,0 (245,0–1030,0) нМ/л·мин ($p = 0,28$; U-тест), зарегистрированных в присутствии надропарина с активностью 0,66 (0,41–1,02) анти-Ха МЕ/мл ($p = 0,67$).

Отсутствие различий в активности естественных антикоагулянтов, в том числе антитромбина III, у детей в возрасте 6–17 лет [16] позволяет сравнивать изменения величин такого общеклагуляционного показателя, как АПТВ, с присутствием НМГ у пациентов с тромбозами в исследуемых группах. Достижение терапевтического диапазона специфической активности НМГ не привело к выраженным гипокоагуляционным изменениям, повышающим риск кровотечения. Исследователи в условиях эксперимента *in vitro* продемонстрировали линейную зависимость специфической активности НМГ от способности антикоагулянта увеличивать АПТВ и тормозить генерацию тромбина. При этом различные НМГ в сопоставимых дозах обладали выраженной в разной степени способностью влиять на АПТВ и эндогенный потенциал тромбина [17]. Повышение специфической активности НМГ более тесно коррелировало с торможением генерации тромбина, чем с увеличением АПТВ. Поэтому увеличение АПТВ на фоне введения НМГ косвенно может свидетельствовать о присутствии НМГ без количественной оценки специфической активности и степени торможения генерации тромбина. Регистрация более

доступного лабораторного показателя, такого как АПТВ, перед очередной подкожной инъекцией НМГ позволяет косвенно оценить кумулятивный эффект НМГ при подозрении на передозировку. Дополнительное определение специфической активности НМГ спустя 3–4 ч после подкожного введения антикоагулянта позволит оценить достижение терапевтического порога.

Через 3 ч после введения далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг достижение C_{\max} 0,48 (0,26–0,66) МЕ/мл способствовало торможению генерации тромбина до 1250,0 (870,0–1580,0) нМ/л мин, что мало отличалось ($p = 0,09$; Т-тест) от исходного 1690,0 (1300,0–1900,0) нМ/л мин при числе тромбоцитов периферической крови 80,0 (55,0–98,0)·10⁹/л. Аналогичная ситуация отмечена при введении редуцированной дозы надропарина на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении. Минимальное торможение генерации тромбина на фоне введения редуцированных доз далтепарина и надропарина было зарегистрировано в бедной тромбоцитами плазме. Методика исследования бедной тромбоцитами (или бестромбоцитарной) плазмы не позволяет количественно оценить реальный вклад сниженного числа тромбоцитов в процесс генерации тромбина на фоне введения редуцированной дозы НМГ в условиях тромбоцитопении. Поэтому дальнейшее изучение генерации тромбина в тромбоцитарной плазме в динамике химиоиндуцированной тромбоцитопении позволит обосновать режим снижения дозы НМГ в зависимо-

сти от содержания тромбоцитов в крови у пациентов с тромбозами.

Заключение

Таким образом, мы подтвердили, что у детей с венозным тромбозом наиболее оптимальным способом применения НМГ является внутривенное введение антикоагулянта с постоянной скоростью. Подкожное введение 50 % суточной дозы надропарина с интервалом 12 ч предпочтительнее, чем однократное применение 100 % суточной каждые 24 ч. Не выявлено существенных преимуществ надропарина перед далтепарином при использовании антикоагулянтов в сопоставимых дозах в случае венозных тромбозов, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

Контроль адекватности дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе лечения. Специфическую активность надропарина и далтепарина целесообразно регистрировать перед очередной подкожной инъекцией (при подозрении на передозировку) и спустя 3–4 ч после введения для контроля достижения терапевтического эффекта. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Применение НМГ при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями, требует контроля для принятия решения о корректности выбора дозы антикоагулянта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C. et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2(22):3292–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
2. Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. и др. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):66–74. [Zharkov P.A., Romyantsev A.G., Novichkova G.A. et al. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(1):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74.
3. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P. et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):165–86. DOI: 10.1007/s11239-015-1315-2.
4. Monagle P., Chalmers E., Chan A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edn.). *Chest* 2008;133(6 Suppl):875–968S. DOI: 10.1378/chest.08-0762.
5. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (9th edn.). *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–01S. DOI: 10.1378/chest.11-2308.
6. Свиринов П.В., Ларина Л.Е., Жарков П.А. и др. Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):61–5. [Svirinov P.V., Larina L.E., Zharkov P.A. et al. Pediatric thrombosis: application of dalteparin for treatment and prevention. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-61-65.
7. O'Brien S.H., Kulkarni R., Wallace A. et al. Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12(11):1822–5. DOI: 10.1111/jth.12716.
8. Kerlin B., Stephens J., Hogan M. et al. Development of a pediatric-specific clinical probability tool for diagnosis of venous thromboembolism: a feasibility study. *Pediatr Res* 2015;77(3):463–71. DOI: 10.1038/pr.2014.198.
9. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41. DOI: 10.1159/000180580.
10. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known (reprint from *Arch Intern Med* 1916;17:863). *Nutrition* 1989;5:303–11.
11. Fareed J., Ma Q., Florian M. et al. Unfractionated and low-molecular-weight

- heparins, basic mechanism of action and pharmacology. *Sem Cardiothor Vascul Anesthes* 2003;7(4):357–77.
DOI: 10.1177/108925320300700402.
12. Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A. et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1950–8.
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03964.x.
 13. Falanga A., Vignoli A., Diani E., Marchetti M. Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. *Patient Related Outcome Measures* 2011;2:175–88.
DOI: 10.2147/PROM.S10099.
 14. Nutescu A., Burnett A., Fanikos J. et al. Erratum to: pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(2):296–311.
DOI: 10.1007/s11239-016-1363-2.
 15. Janknegt R., Levi M., Nurmohamed M. et al. Low molecular weight heparins. Drug selection by means of the SOJA method. *J Drug Assessment* 2001;4:S105–28.
 16. Toulon P., Berruyer M., Brionne-Francois M. et al. Age dependency for coagulation parameters in pediatric populations. Results of a multicenter study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016;116(1):9–15.
DOI: 10.1160/TH15-12-0964.
 17. Thomas O., Lybeck E., Strandberg K. et al. Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays. *PLoS One* 2015;10(1):e0116835.
DOI: 10.1371/journal.pone.0116835.

Вклад авторов

В.В. Дмитриев: разработка концепции и дизайна исследования; сбор и обработка клинических данных;
Н.В. Липай: предоставление лабораторных материалов для исследования;
Н.В. Мигаль: сбор и обработка клинических данных;
И.В. Бегун: ультразвуковая визуализация тромбоза;
Е.В. Дмитриев: расчет фармакокинетических показателей.

Authors' contributions

V.V. Dmitriev: study concept and design, collection and analysis of clinical data;
N.V. Lipay: provision of laboratory research materials;
N.V. Migal: collection and analysis of clinical data;
I.V. Begun: ultrasound imaging of thrombosis;
E.V. Dmitriev: calculation of pharmacokinetic parameters.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Дмитриев / V.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-2738-429X>
Н.В. Липай / N.V. Lipay: <https://orcid.org/0000-0002-8304-1005>
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. 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 ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь. Протокол № 12 от 26.12.2016.
Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Protocol No. 12 dated 26.12.2016.
There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.



На 94-м году жизни умерла заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Лидия Алексеевна Махонова.

После окончания в 1949 г. 2-го Московского медицинского института Лидия Алексеевна работала врачом-педиатром, затем руководила терапевтическим отделением Московской детской больницы № 1 г. Москвы. Консультировала пациентов с тяжелыми заболеваниями, как правило онкогематологического профиля. Долгое время она работала с основателями отечественной школы гематологов академиком И.А. Кассирским, академиком А.И. Воробьевым, разрабатывала подходы к лечению лейкозов у детей. В 1963 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Современные методы лечения острого лейкоза у детей».

Смерть Лидии Алексеевны – невосполнимая утрата для отечественной детской онкогематологии. Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и редакция журнала «Онкогематология» выражают соболезнование родным, близким и коллегам.

Памяти Лидии Алексеевны Махоновой

01.04.1927–29.01.2021

Под эгидой кафедры факультетской педиатрии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1964 г. Лидия Алексеевна организовала первое в нашей стране детское гематологическое отделение на базе Морозовской детской больницы. В новом отделении получали лечение дети с лейкозами, лимфомами, геморрагическими диатезами, анемиями. При непосредственном участии Лидии Алексеевны в 1960-е годы были заложены основы новой дисциплины «детская гематология» и профессиональной постдипломной подготовки детских гематологов.

В 1960–1970-е годы Л.А. Махонова была главным детским гематологом Минздрава РСФСР. В 1973 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей».

В 1976 г. Николай Николаевич Блохин пригласил Лидию Алексеевну возглавить в Онкологическом научном центре отделение детской онкогематологии, которым она руководила в течение 17 лет. Ее по праву можно считать основоположником научного направления, касающегося оптимизации диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей у детей.

Всю свою профессиональную жизнь особое внимание Л.А. Махонова уделяла проблемам диагностики и лечения гистиоцитарных опухолей у детей. Благодаря Лидии Алексеевне в НИИ детской онкологии и гематологии НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен крупнейший в стране и мире (более 1500 больных) клинический материал по лечению гистиоцитозов у детей.

Л.А. Махонова – автор более 300 научных работ, в том числе монографий, методических руководств и рекомендаций. Под ее руководством были защищены 32 диссертации, из них 8 докторских.

Она награждена премией Правительства Российской Федерации за разработку и применение иммунокорректирующих препаратов (1997 г.), медалью «За заслуги перед Отечеством» (2002 г.), премией ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина за работу «Современная стратегия и результаты лечения лимфоидных опухолей у детей» (2005 г.).

Пример жизни Лидии Алексеевны – уникальная самоотдача делу лечения детей с тяжелыми онкогематологическими заболеваниями. Ее отличали высочайший профессионализм, скромность, отзывчивость, трудолюбие, оптимизм, беззаветное служение профессии и любовь к детям.



На 80-м году жизни (январь 2021 г.) умерла доктор медицинских наук, профессор Светлана Александровна Маякова

В 1964 г. Светлана Александровна окончила 2-й Московский медицинский институт и продолжила работать в должности ассистента кафедры факультетской педиатрии. В 1969 г. под руководством Л.А. Махиной защитила кандидатскую

Памяти Светланы Александровны Маяковой

диссертацию на тему «Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей». С 1976 по 2018 г. Светлана Александровна работала старшим, а затем ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В 1987 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей». С 2000 по 2003 г. она возглавляла отделение химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

За годы работы Светлана Александровна передавала клинический и научный опыт, воспитав целую плеяду талантливых врачей – детских онкологов/гематологов, которые в настоящее время возглавляют многие детские онкогематологические отделения в России.

Под руководством С.А. Маяковой были защищены 10 диссертаций.

При непосредственном участии Светланы Александровны разрабатывались многие фундаментальные и клинические аспекты диагностики и терапии острых лейкозов у детей. В 1990-е годы она была ответственным исполнителем научного направления Федеральной программы «Дети Чернобыля».

С.А. Маякова – автор более 310 научных работ, в том числе монографий, методических руководств и рекомендаций. Среди наиболее значимых монографий – «Лейкозы у детей», «Лимфомы у детей», «Детская онкология. Национальное руководство».

Светлана Александровна навсегда останется в сердцах коллег и друзей большим профессионалом, многогранным, честным и скромным человеком, искренне помогавшим тяжелобольным детям.

Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и редакция журнала «Онкогематология» выражают соболезнование родным, близким, ученикам и всем, кто знал Светлану Александровну.