

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

ONCOHEMATOLOGY

*Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
у взрослых*

*Множественная миелома
с экстрамедуллярной плазмоцитомой*

*Возможности таргетной терапии
миелофиброза: опыт применения
в Москве*

Болезнь Кикучи–Фуджимото

*Диагностика и лечение онкологических
и гематологических заболеваний
при ВИЧ-инфекции*

*Резолюция совета экспертов
по вопросам диагностики
и лечения миелопролиферативных
новообразований, стандартам
и возможности их реализации в России*

*Современный подход к диагностике
и лечению синдрома острого лизиса
опухоли у детей*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 2022
Том 17 /
Volume 17

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

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

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

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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинично-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.

4^{ТОМ 17}
'22

ОСНОВАН В 2005 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

Онкогематология. 2022. Том 17.
№ 4. 1–204.
Сдано в печать 26.10.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.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, заместитель главного врача по лечебной работе, 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. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфопролиферативных 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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Россиес 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, научный руководитель 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, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, советник ректората ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

4 Vol. 17
'22

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must
necessarily be made
to the "Onkogematologiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

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

Onkogematologiya. 2022. Volume 17.
No. 4. 1–204. Submitted: 26.10.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mediicolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology 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)

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects in Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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 Yuri 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)

Mendeleva 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, Deputy Chief Physician, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantation 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, Scientific Director 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, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector's Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.В. Зинченко, Н.А. Потихонова*
 Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы 16
- С.Г. Захаров, Т.А. Митина, Р.В. Варданын, И.Н. Контиевский, А.П. Фаенко, З.Р. Текеева*
 Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области 33
- О.А. Рукавицын, В.П. Поп, М.В. Дрозд, Ю.Е. Рябухина*
 Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов BCL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). 38
- В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.Ю. Маркова, Н.Б. Михайлова, А.С. Тер-Григорян, Ю.А. Криволапов*
 Болезнь Кикучи—Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения 48
- А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева*
 Резолюция Совета экспертов, посвященного вопросам диагностики и лечения миелолифферативных новообразований, существующим стандартам и возможности их реализации в условиях реальной клинической практики в России 60

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

- М.В. Фирсова, Н.В. Рисинская, М.В. Соловьев, Т.Н. Обухова, М.А. Кислицына, Е.Е. Никулина, И.А. Якутик, Т.В. Абрамова, А.Б. Сударинов, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева*
 Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмочитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение 67
- Н.К. Гуськова, О.Н. Селютина, И.Б. Лысенко, Е.А. Гуськова, А.К. Донская, Н.Ю. Саманева, Е.А. Капуза, Т.Ф. Пушкарева*
 Диагностика острого миеломоноцитарного лейкоза у больного с экстрамедуллярным поражением яичка. 81
- Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев*
 Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. 88

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева, М.В. Черников, А.Л. Неверова, В.Л. Иванова, Е.А. Никитин, Е.В. Усикова, В.В. Птушкин*
 Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве 94
- Е.В. Морозова, Н.Ю. Цветков, М.В. Барабанищкова, К.С. Юровская, И.С. Моисеев*
 Новые перспективы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска 106
- И.Е. Маслюкова, Д.В. Курочкин, Е.В. Мартынова, В.И. Бахтина, Т.Н. Субботина*
 Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом. 118
- Ю.В. Диникина, А.В. Михайлов, М.А. Русина, А.Ю. Смирнова, Н.А. Воробьев, Н.А. Катаев, А.В. Кубасов*
 Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге 126

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Л. Г. Бабичева

Обзор I конференции «Диагностика и лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Уверенное настоящее — без страха в будущее» 138

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В. Н. Касаткин, И. Д. Бородин, А. А. Девятерикова, С. Б. Малых, А. Ф. Карелин

Выявление нарушений поведения с помощью опросника Ахенбаха у детей с опухолями задней черепной ямки после завершения специального лечения (пилотажное исследование) 158

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А. Н. Васильева, О. А. Алешина, Б. В. Бидерман, А. Б. Судариков

Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы 166

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Н. П. Шень, А. С. Минин, Е. Ю. Гайдым, Т. И. Ксензова

Влияние нутритивной поддержки на переносимость и результаты лечения пациентов с впервые выявленными гемобластомами, получавших программную химиотерапию 177

*Н. В. Матинян, Т. Т. Валиев, Л. А. Мартынов, В. П. Акимов,
Е. А. Ковалева, Ю. В. Буйденко*

Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы 185

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А. Р. Касимова, А. С. Колбин, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина

Фармакоэкономический анализ применения фиксированных по длительности режимов таргетной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в сравнении с терапией, применяемой до прогрессии или непереносимой токсичности 196

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

<i>V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.V. Zinchenko, N.A. Potikhonova</i> Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review	16
<i>S.G. Zakharov, T.A. Mitina, R.V. Vardanyan, I.N. Kontievskiy, A.P. Faenko, Z.R. Tekeeva</i> Management of patients with immune thrombocytopenia in the Moscow region	33
<i>O.A. Rukavitsyn, V.P. Pop, M.V. Drozd, Yu.E. Ryabukhina</i> A clinical case of the effective combined use of BCL-2 and PI3K inhibitors in the treatment of a patient with an unfavorable chronic lymphocytic leukemia with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome)	38
<i>V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.Yu. Markova, N.B. Mikhailova, A.S. Ter-Grigoryan, Yu.A. Krivolapov</i> Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases	48
<i>A.L. Melikyan, I.N. Subortseva</i> Resolution of the Expert Council on the issues of diagnosis and treatment of myeloproliferative neoplasms, existing standards and the possibility of their implementation in real clinical practice in Russia	60

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS

<i>M.V. Firsova, N.V. Risinskaya, M.V. Solovov, T.N. Obukhova, M.A. Kislitsyna, E.E. Nikulina, I.A. Yakutik, T.V. Abramova, A.B. Sudarikov, A.M. Kovrigina, L.P. Mendeleeva</i> Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case	67
<i>N.K. Guskova, O.N. Selyutina, I.B. Lysenko, E.A. Guskova, A.K. Donskaya, N.Yu. Samaneva, E.A. Kapuza, T.F. Pushkareva</i> Diagnosis of acute myelomonocytic leukemia in a patient with extramedullary testicular lesion	81
<i>T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev</i> Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report	88

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, AND TREATMENT ADVANCES

<i>O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhabaeva, M.V. Chernikov, A.L. Neverova, V.L. Ivanova, E.A. Nikitin, E.V. Usikova, V.V. Ptushkin</i> Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience	94
<i>E.V. Morozova, N.Yu. Tsvetkov, M.V. Barabanshchikova, K.S. Yurovskaya, I.S. Moiseev</i> New perspectives in the treatment of patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome	106
<i>I.E. Maslyukova, D.V. Kurochkin, E.V. Martynova, V.I. Bakhtina, T.N. Subbotina</i> Comparison of fragment analysis and PCR electrophoresis methods for the detection of FLT3-ITD mutations in patients with acute myeloid leukemia	118
<i>Yu.V. Dinikina, A.V. Mikhailov, M.A. Rusina, A.Yu. Smirnova, N.A. Vorob'ov, N.A. Kataev, A.V. Kubasov</i> First experience of total body irradiation in conditioning regimes for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in Saint Petersburg	126

TREATMENT OF BLOOD SYSTEM MALIGNANT DISEASES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

L.G. Babicheva

Review of the 1st Conference “Diagnosis and treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection. Confident in the present – without fear in the future” 138

QUALITY OF LIFE AND DISPENSARY OBSERVATION OF PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

V.N. Kasatkin, I.D. Borodina, A.A. Deviaterikova, S.B. Malykh, A.F. Karelin

Identification of behavioral disorders using the Achenbach questionnaire in children with tumors of the posterior cranial fossa after completion of special treatment (pilot research) 158

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

A.N. Vasileva, O.A. Aleshina, B.V. Biderman, A.B. Sudarikov

Molecular genetic abnormalities in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a literature review 166

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

N.P. Shen', A.S. Minin, E. Yu. Gaydym, T.I. Ksenzova

Influence of nutritional support on tolerability and results of treatment in patients with newly diagnosed hemoblastoses received program chemotherapy 177

N.V. Matinyan, T.T. Valiev, L.A. Martynov, V.P. Akimov, E.A. Kovaleva, Yu.V. Buidenok

Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. 185

PHARMACOTHERAPY

A.R. Kasimova, A.S. Kolbin, M.A. Proskurin, Yu.E. Balykina

Pharmacoeconomic analysis of fixed-duration targeted therapy regimens for chronic lymphocytic leukemia compared with therapy used until progression or intolerable toxicity 196

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы

В.Г. Потапенко¹, В.В. Байков², А.В. Зинченко², Н.А. Потихонова³¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16**Контакты:** Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к клональным заболеваниям системы крови. Течение и симптомы варьируют. Прогноз у пациентов с локализованными формами лучше, так как эффективна местная терапия. Пациенты с многоочаговыми формами гистиоцитоза получают системную терапию, которая позволяет вылечить часть больных. В обзоре приведены современные данные о характере поражения различных органов, диагностике, течении и терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, пневмоторакс, несахарный диабет, кладрибин, вемурафениб, кобиметиниб, BRAF, MEK, MAPK

Для цитирования: Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. Онкогематология 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32

Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review

V.G. Potapenko¹, V.V. Baykov², A.V. Zinchenko², N.A. Potikhonova³¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia**Contacts:** Vsevolod Gennadyevich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Langerhans cells histiocytosis is a variant of malignant histiocytosis. The course and symptoms vary. Patients with localized forms have a better prognosis, because local therapy is effective. Patients with multifocal forms of histiocytosis receive systemic drug therapy, which cures some of the patients. This review provides up-to-date data about typical presentation of the organ involvement, diagnosis, course and therapy of various forms of Langerhans cells histiocytosis.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, pneumothorax, diabetes insipidus, cladribine, vemurafenib, cobimetinib, BRAF, MEK, MAPK

For citation: Potapenko V.G., Baykov V.V., Zinchenko A.V., Potikhonova N.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):16–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32

Введение

Гистиоцитарные новообразования относятся к редким гемобластозам, которые составляют менее 1 % злокачественных заболеваний системы крови [1]. Частота встречаемости гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у взрослых примерно 1:1 000 000, средний возраст больных — 46 лет [2, 3].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. ГКЛ описываются в главе «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток», которая включает 8 основных нозологических форм [4]. Эти формы гистогенетически неоднородны, часть имеет гемопоэтическое происхождение (гистиоциты/макрофаги и дендритные клетки миелоидной линии), часть —

негемопозитическое (мезенхимальное) происхождение (фолликулярные дендритные клетки и фибробластические ретикулярные клетки).

Клетки Лангерганса — дендритные клетки миелоидной линии. Их происхождение сходно с происхождением так называемых тканевых (резидентных) макрофагов, или гистиоцитов (синонимы), которые присутствуют во всех тканях организма. Основная их функция — антигенпрезентирующая [5].

Полагают, что в онтогенезе человека имеется по крайней мере 3 волны, во время каждой из которых из предшественников гемопоэтических клеток формируются предшественники макрофагов/гистиоцитов определенного типа и локализации [6–8]. Прimitивные эритромиелоидные предшественники возникают в желточном мешке, затем перемещаются в печень. Они не являются источником гемопоэтических стволовых клеток взрослых, но способны дифференцироваться в макрофагальные элементы, которые мигрируют, в частности, в головной мозг и кожу, где дают начало микроглии и клеткам Лангерганса соответственно. Большинство гистиоцитов в других тканях — потомки моноцитов, возникающих в костном мозге на этапе дефинитивного кроветворения. Гистиоциты-макрофаги и дендритные клетки, происходящие из примитивных предшественников в желточном мешке и фетальной печени, обладают способностью к самоподдержанию и в обычных условиях независимы от гемопоэтических стволовых клеток. Однако в условиях стресса популяции этих клеток, вероятно, могут пополняться за счет клеток моноцитарного происхождения.

Пауль Лангерганс, будучи студентом, впервые в 1868 г. описал отростчатые клетки в коже [9]. Автор полагал, что они представляют собой нейрогенные элементы. Клетки Лангерганса имеют характерные морфологические признаки. При цитологическом исследовании видны дольчатое ядро с тяжистой структурой хроматина и «гелеобразная» светло-голубая цитоплазма. Форма клеток дендритическая (древовидная) за счет 5–9 пальцевидных выпячиваний цитоплазмы. В гистологических срезах клетки имеют округлую или неправильную округлую форму, ядра выглядят зазубренными, почковидными или дольчатыми, с тонкой ядерной мембраной, часто имеющей тонкую складку. В ядрах выявляются 1–2 мелких ядрышка (рис. 1).

Впервые ГКЛ был описан в 1865 г. у ребенка 4,5 года с высыпаниями на коже и очагами остеолизиса в костях черепа. Позже были опубликованы похожие наблюдения пациентов с поражением костей, кожи, головного мозга и несахарным диабетом. В разные годы описывались локализованные и системные заболевания с различными органными поражениями, известные под названиями болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, болезнь Абта–Леттерера–Сиве, болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема). В дальнейшем они были объединены и в течение долгого времени

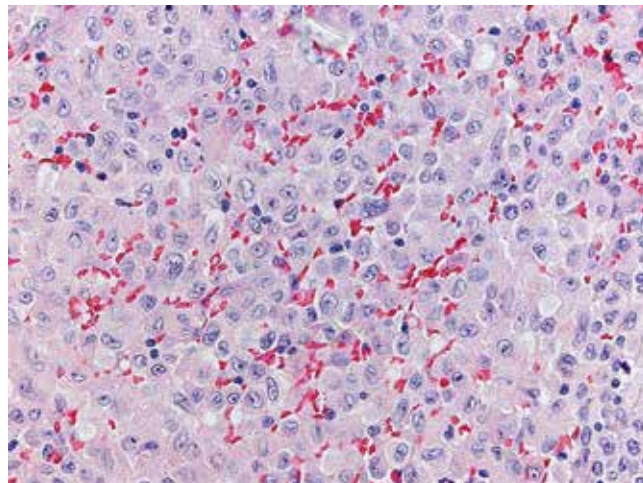


Рис. 1. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Описание в тексте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; из архива В. В. Байкова)

Fig. 1. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. Description in the text (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; from the archive of V.V. Baykov)

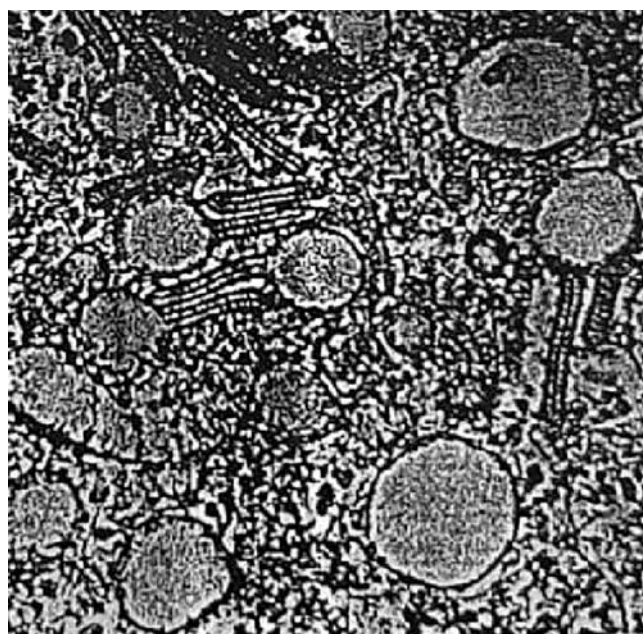


Рис. 2. Цитоплазматические округлые, вытянутые включения в форме теннисной ракетки (электронная микроскопия; из архива Н. А. Потихоновой)

Fig. 2. Cytoplasmic rounded, elongated inclusions in the form of a tennis racket (electron microscopy; from the archive of N.A. Potikhonova)

обозначались как гистиоцитоз X [4, 10]. Для обозначения ГКЛ с изолированным поражением легких (лГКЛ) использовался термин «лангергансоподобный гранулематоз».

В 1961 г. Майкл Бирбек с помощью электронной микроскопии обнаружил характерные включения — гранулы в цитоплазме клетки Лангерганса (рис. 2). Эти гранулы имеют форму стержня или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью. Они содержат лангерин и позднее были названы гранулами Бирбека. Именно обнаружение типичных гранул в клетках

при гистиоцитозе Х позволило установить гистогенетическую идентичность заболеваний этой группы и объединить их термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» [11].

Клетки Лангерганса при ГКЛ лежат в скоплениях. Степень инфильтрации и митотическая активность могут быть различными, но обычно менее 10 митозов в полях зрения. При иммуногистохимическом исследовании клетки Лангерганса характеризуются экспрессией CD1a, S100 (рис. 3, 4) и CD207 (лангерин). Экспрессия CD45 непостоянна, часто имеется локальная цитоплазматическая экспрессия CD68 [4].

Считается, что в патогенезе гистиоцитозов ведущая роль принадлежит мутациям генов, кодирующих ки-

назы сигнального пути MAPK гистиоцитов (MAPK — митогенактивируемые протеинкиназы). Чаще всего обнаруживают мутации в генах *BRAF* и *MAP* [12–14]. По разным данным, от 28 до 87,8 % пациентов с ГКЛ имеют мутацию *BRAF V600E* [15–17], что ассоциируется с более агрессивным течением [17].

Распространенность опухолевого процесса различна. ГКЛ может протекать как с одноочаговым, так и с многоочаговым поражением одной или нескольких систем.

Дифференциальный диагноз проводится с другими клональными гистиоцитозами, опухолями лимфоидной ткани, доброкачественными лимфаденопатиями (дерматопатической лимфаденопатией, болезнью Кимуры) и другими, обычно нозологически не очерченными, когда выявляются реактивные пролифераты из клеток Лангерганса в различных органах [18]. Дифференциальная диагностика с пролиферацией клеток Лангерганса реактивного характера осложняется морфологической и иммунофенотипической схожестью клональной и реактивной гистиоцитарной инфильтрации. Обращают внимание на локализацию и объем инфильтратов, используют иммуногистохимические маркеры (p53, циклин D1) и молекулярно-генетические тесты (поиск типичных мутаций) [19, 20]. Тем не менее во многих случаях вопрос о клональном или реактивном характере пролиферации клеток Лангерганса не может быть решен окончательно.

В соответствии с актуальной классификацией международного гистиоцитарного общества ГКЛ отнесен к L-группе (табл. 1) [21].

В научной литературе публикаций, посвященных ГКЛ, немного. В связи с тем, что гистиоцитозами дети болеют чаще, в литературе в основном представлены описания детских или смешанных групп больных. Рандомизированные исследования у взрослых с ГКЛ редки, поэтому в лечении пациентов старше 18 лет используют ретроспективные данные, результаты исследований малых групп, а также экстраполируют выводы, полученные при изучении детских групп.

В настоящей статье представлены органные проявления и лечение больных с различными формами ГКЛ.

Органые поражения при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Гистиоцитоз с изолированным поражением легких

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких представляют собой отдельную группу ГКЛ. Встречаемость этих гистиоцитозов достигает 51,1 % в структуре больных с одноочаговой формой [22, 23]. Обычно страдают молодые люди в возрасте от 20 до 40 лет [24].

Основные патогенетические звенья включают накопление клеток Лангерганса с перестройкой бронхиального дерева и нарушением газообмена [25]. Вначале при рентгенографии легких выявляются мелкие и средние очаги, тонкостенные единичные кисты,

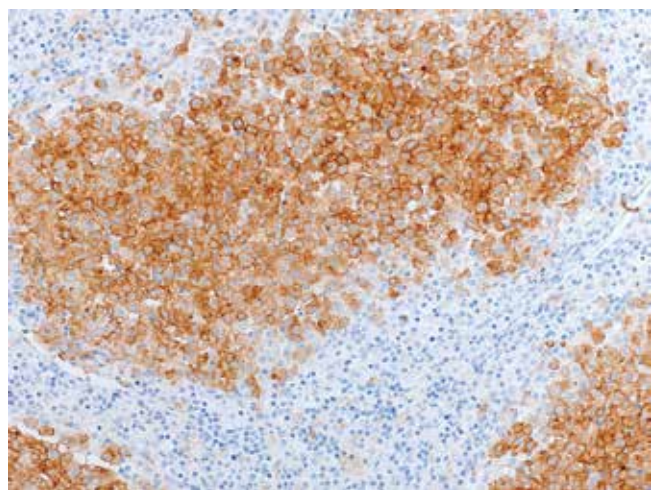


Рис. 3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Экспрессия CD1a в опухолевых клетках (иммунопероксидазный метод, $\times 200$; из архива В.В. Байкова)

Fig. 3. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. CD1a expression in tumor cells (immunoperoxidase method, $\times 200$; from the archive of V.V. Baykov)

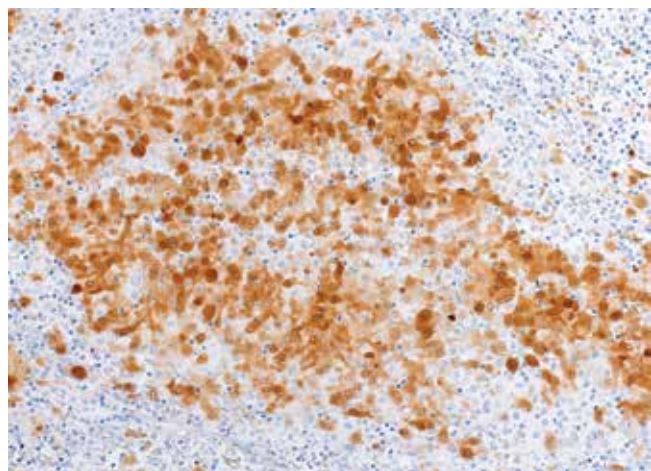


Рис. 4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Экспрессия S100 в опухолевых клетках (иммунопероксидазный метод, $\times 200$; из архива В.В. Байкова)

Fig. 4. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. Expression of S100 in tumor cells (immunoperoxidase method, $\times 200$; from the archive of V.V. Baykov)

Таблица 1. Классификация гистиоцитозов и новообразований макрофагально-дендритической линейности

Table 1. Classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Группа Group	Нозология Nosology
L-группа L-group	• Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Недетерминированный гистиоцитоз • Болезнь Эрлгейма—Честера • Смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса/болезнь Эрлгейма—Честера • Langerhans cell histiocytosis • Indeterminate histiocytosis • Erdheim—Chester disease • Mixed Langerhans cell histiocytosis/Erdheim—Chester disease
C-группа C-group	• Кожный нелангергансоцитозный гистиоцитоз: — ксантогранулема: ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема взрослых, солитарная ретикулогистиоцитомы, доброкачественный цефалический гистиоцитоз, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз — нексантогранулемные: кожная форма болезни Розаи—Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, другие кожные нелангергансоцитозные гистиоцитозы неуточненные • Кожный нелангергансоцитозный гистиоцитоз со значительным системным компонентом • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis: — xanthogranuloma: juvenile xanthogranuloma, adult xanthogranuloma, solitary reticulohistiocytoma, benign cephalic histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, progressive nodular histiocytosis — non-xanthogranuloma: cutaneous Rosai—Dorfman disease, necrobiotic xanthogranuloma, other cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis, unspecified • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis with a major systemic component
R-группа R-group	• Семейная болезнь Розаи—Дорфмана • Спорадическая болезнь Розаи—Дорфмана: классическая, экстранодальная, болезнь Розаи—Дорфмана с новообразованием или иммунным заболеванием, неклассифицируемая • Familial Rosai—Dorfman disease • Sporadic Rosai—Dorfman disease: classic, extra-nodal, Rosai—Dorfman disease with neoplasia or immune disease, unclassified
M-группа M-group	• Первичный злокачественный гистиоцитоз • Вторичный злокачественный гистиоцитоз (следующий за или ассоциированный с другим гемобластом): гистиоцитарный, интердигитирующий, лангергансоцитозный, недетерминированный • Primary malignant histiocytosis • Secondary malignant histiocytosis (following or associated with another hematologic neoplasia): histiocytic, interdigitating, Langerhans cell, indeterminate
H-группа H-group	• Первичный гемофагоцитарный синдром: моногенно наследуемые состояния, ведущие к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу • Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (наследуемый не по закону Менделя) • Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неуточненного/неизвестного генеза • Primary hemophagocytic syndrome: monogenically inherited conditions leading to hemophagocytic lymphohistiocytosis • Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (non-Mendelian inherited) • Hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown/uncertain origin

расположенные в верхних и средних отделах, а базальные отделы легких интактны. По мере прогрессирования нарастают пневмофиброз, кистозная перестройка с распространением на все сегменты легких (рис. 5) [26].

Табачный дым относится к главным провоцирующим факторам развития ЛГКЛ, что было продемонстрировано во многих работах [27–31]. Курят, по разным данным, от 90 до 100 % пациентов с ЛГКЛ [32–34]. Описаны ЛГКЛ после курения марихуаны [35], длительной работы с ароматическими травами [36] и постоянного бытового контакта с дымом [37]. Опасно как активное, так и пассивное курение, которое может привести также к усугублению течения ЛГКЛ [31]. По результатам экспериментальных и клинических работ выявлено повышение экспрессии антиапоптотических белков в дендритных клетках Лангерганса

под действием табачного дыма [38, 39], что, возможно, является одним из основных триггеров ЛГКЛ.

Ранее ЛГКЛ рассматривался как реактивный процесс, однако по результатам работ последних лет, по крайней мере для некоторых пациентов, может быть доказана клональная природа заболевания. Так, в исследовании Н. Liu и соавт. обнаружена экспрессия *BRAF V600E* в клетках ЛГКЛ [33]. А. Roden и соавт. мутацию *BRAF V600E* выявили у 7 (28 %) из 25 обследованных пациентов с ЛГКЛ [15]. Кроме этого, описаны рецидивы ЛГКЛ у больных после трансплантации легких [40, 41]. Поэтому в настоящее время ЛГКЛ все чаще рассматривают как миелоидное новообразование с воспалительным компонентом. С другой стороны, во многих случаях эволюция ЛГКЛ отличается от развития, свойственного опухолям: количество клеток

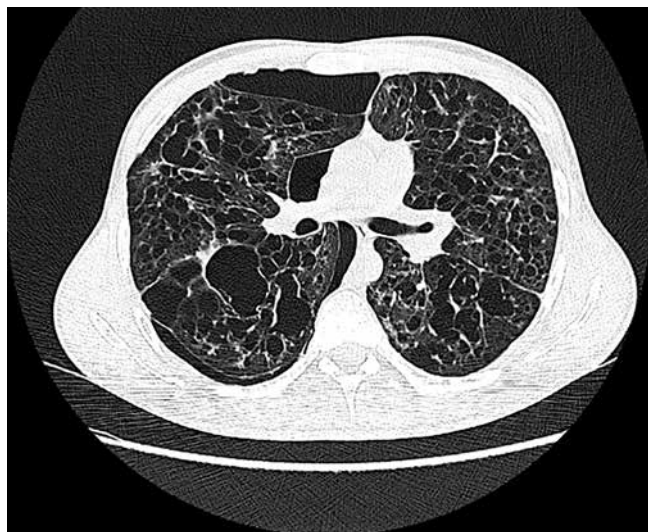


Рис. 5. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, легких и гипофиза у пациента Г., 24 лет. Курильщик, после множественных пневмотораксов и плевродеза (из архива В.Г. Потепенко)
 Fig. 5. Patient G., 24 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, lungs and pituitary gland involvement. Smoker, after multiple pneumothoraxes and pleurodesis (from the archive of V.G. Potapenko)

Лангерганса в пролифератах со временем уменьшается, возрастает количество фибробластов, и в легком возникают очаги склероза, деформирующие структуру органа.

Основной метод диагностики лГКЛ, как и других гистиоцитозов, — гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [4]. Для получения материала применяют различные способы. Взять ткань легкого для диагностики лГКЛ можно трансбронхиально, однако метод имеет низкую чувствительность. В работе I. Housini и соавт. среди 12 больных после трансбронхиальной биопсии диагноз был поставлен только у 2 (16,6 %) [42]. Кроме этого, есть опасность пневмоторакса, который сам по себе часто осложняет течение лГКЛ [42]. Может быть полезным исследование бронхоальвеолярного лаважа, поскольку в жидкости часто обнаруживается избыток (более 5 %) CD1a-положительных клеток, хотя курение также приводит к увеличению количества этих клеток. Из-за низкой чувствительности исследование бронхоальвеолярного лаважа применяют только в качестве вспомогательного метода [43–45]. «Золотой стандарт» диагностики лГКЛ — видеоторакоскопическая биопсия легкого, которая позволяет получить достаточно материала для анализа и минимизировать риск осложнений [42].

В лечении лГКЛ используют разные методы. Однако первая рекомендация — отказ от курения. Например, в исследовании A. Delobbe и соавт. доказано, что риск развития тяжелой дыхательной недостаточности у курящих увеличивался более чем в 10 раз [29]. Одно лишь прекращение вдыхания табачного дыма, без лекарственных воздействий, может привести к улучшению картины легких по данным компьютерной томографии (КТ) и вентиляционных показателей

[27]. Отказ от контакта с дымом, курения, в том числе курительных смесей и ингаляционных наркотиков, относится к обязательному условию эффективного лечения лГКЛ.

Пневмоторакс — одно из жизнеугрожающих осложнений лГКЛ. При внезапном появлении одышки, боли в грудной клетке в качестве приоритетной диагностической версии необходимо считать пневмоторакс. Его частота, по разным данным, может составлять от 16 до 32 % [34, 46, 47].

При повторных пневмотораксах эффективен плевродез [34, 47]. Так, в работе J. Mendez и соавт. проанализированы результаты течения пневмотораксов у 12 пациентов. Частота повторного пневмоторакса после плевродеза была нулевой по сравнению с 58 % ($n = 14$) у пациентов контрольной группы [34].

При резистентном течении лГКЛ, нарастающей легочной гипертензии метод терапии — трансплантация легких. Без трансплантации, по данным исследования N. Chaowalit и соавт., 5 (38,4 %) из 13 пациентов с тяжелой легочной гипертензией (медиана 67 (41,2–90,6) мм рт. ст.) погибли, при этом медиана выживаемости составила всего 7,6 мес после выявления повышения давления в легочной артерии [48]. Органная трансплантация способна улучшить прогноз при резистентном течении лГКЛ. Например, в многоцентровом ретроспективном анализе G. Dauriat и соавт. приведены данные 39 пациентов с медианой возраста 38,5 (15–55) года. Экстрапульмональные проявления лГКЛ были у 31 % пациентов, легочная гипертензия более 25 мм рт. ст. — у 92 %. У 15 пациентов выполнена односторонняя, у 15 — билатеральная и у 9 — сочетанная кардиопульмональная трансплантация. Общая 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 76,9; 57,2 и 53,7 % соответственно [41]. Аналогичные результаты получены в работе N. Wajda и соавт. в которой дан анализ трансплантации легких у 87 пациентов с лГКЛ [49]. Трансплантация в этой прогностически неблагоприятной группе позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных.

Предпринимались повторные попытки прогнозирования течения лГКЛ. Так, A. Delobbe и соавт. исследовали состояние 45 пациентов с лГКЛ, 18 (39 %) из них прекратили курение после верификации диагноза. При медиане наблюдения 6 лет выживаемость составила 73 % ($n = 33$). У 20 % ($n = 9$) пациентов развилась терминальная дыхательная недостаточность, у 8,8 % ($n = 4$) — экстрапульмональные проявления лГКЛ, у 4,4 % ($n = 2$) — карцинома легких, 1 (2,2 %) пациент погиб от сердечно-сосудистых осложнений [29]. Возраст более 26 лет, соотношение ООЛ/ОЕЛ (остаточный объем легких/общая емкость легких) $>0,33$ и ОФВ₁/ФЖЕЛ (объем форсированного выдоха за 1 с/форсированная жизненная емкость легких) $<0,66$ были факторами отрицательного прогноза [29]. A. Tazi и соавт. проанализировали результаты лечения 49 пациентов с лГКЛ, 24,4 % ($n = 12$) из них получали химио- или гормонотерапию. При

медиане наблюдения 36 мес у 57 % ($n = 28$) пациентов отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, у 22,5 % ($n = 11$) – стабилизация, у 20,5 % ($n = 10$) – улучшение. При анализе прогностических факторов только ОФВ₁ показал значимость в ухудшении вентиляционных показателей [24]. Возможно, со временем появятся более точные факторы прогноза течения болезни.

Поражение кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Кожные изменения отмечают более трети взрослых пациентов с ГКЛ. Так, по результатам анализа одной из крупных групп ($n = 274$) частота кожного поражения составила 36,9 % ($n = 101$), из них 34,7 % ($n = 95$) – пациенты с многоочаговой формой ГКЛ [22]. Сыпь, как правило, предшествует диагнозу в течение нескольких месяцев или лет [23].

Кожа при ГКЛ поражается по-разному. Могут быть одиночные пятна, папулы, узелки или язвы [50, 51], но описана и генерализованная ксантомоподобная [52] и язвенная [40] сыпь. У взрослых кожа обычно поражается диссеминированно; изолированный кожный ГКЛ, по данным A. Singh и соавт., встречается существенно реже [50]. Сыпь обычно локализуется на волосистой части головы, в кожных складках, на сгибательных поверхностях, половых органах и слизистых оболочках [53, 54]. Пример поражения паховых складок при ГКЛ представлен на рис. 6.

Поскольку типичных морфологических признаков поражения кожи нет, дифференциальный диагноз затруднен. Пациентам могут быть ошибочно диагностированы себорейный дерматит, дерматофитоз, язвенно-некротический васкулит [40], эруптивная ксантома



Рис. 6. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, костей, легких, мягких тканей грудной клетки у пациента У., 32 лет. Слева паховая складка до начала лечения: на фоне эритемы наблюдаются единичные эрозии и язвы; справа – через 2 мес после начала лечения малыми дозами метотрексата, дефекты зарубцевались (из архива В.Г. Потепенко)

Fig. 6. Patient U., 32 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, bones, lungs, soft tissues of the chest involvement. Left inguinal fold before treatment: erythema, isolated erosions and ulcers are observed. On the right, 2 months after the start of treatment with small doses of methotrexate, the defects were scarred (from the archive of V.G. Potapenko)

[52], кольцевидная гранулема [55] и другие заболевания. Результаты гистологического и иммуногистохимического анализа кожи позволяют поставить диагноз, если в биоптате выявляются инфильтрации мононуклеаров с гранулами Бирбека, экспрессией CD1a и S100 [40, 56, 57].

Поражение костей при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение костной ткани – одно из самых частых проявлений ГКЛ. До 57,3 % пациентов могут иметь очаги остеолизиса, у 66 % из них присутствуют и другие органые поражения [22, 23]. Изменения костей похожи клинически и рентгенологически на метастазы или проявления множественной миеломы (рис. 7). Чаще затронуты позвонки, на 2-м месте – поражение челюстей [58].

Вовлечение челюстей – одно из типичных проявлений ГКЛ. Часть больных обращаются к врачу из-за расшатывания и дислокации зубов, боли, отека и воспаления мягких тканей ротовой полости [54, 58–62]. В процесс могут быть вовлечены как ветви, так и альвеолярные отростки челюстей [58, 60, 61, 63]. Рентгенологически определяются очаги деструкции, а при выраженной альвеолярной резорбции возникает эффект «парящих зубов» [60, 63]. Многим пациентам ошибочно диагностируют болезнь Педжета, гигантоклеточную гранулему, остеомиелит, периодонтит, однако гистологический анализ с выявлением инфильтрации типичными дендритическими клетками Лангерганса позволяет поставить правильный диагноз [61, 62, 64, 65].

В диагностике остеолитического процесса используют разные методы. Наиболее эффективна магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность остеосцинтиграфии и проекционной рентгенографии сравнительно невелика [66–68]. Так, в ретроспективном исследовании J.R. Kim и соавт. 46 пациентам в рамках первичного стадирования были проведены МРТ всего тела, проекционная рентгенография и остеосцинтиграфия. Наиболее чувствительной в выявлении остеолизиса оказалась МРТ (99,0; 55,6 и 38,4 % соответственно) при одинаковой специфичности [68]. Сопоставимой с МРТ результативностью обладает КТ, в том числе совмещенная с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), хотя и у пациентов с ГКЛ актуальна проблема неспецифичности данных ПЭТ [69, 70]. В диагностике костных поражений оптимальным методом можно считать МРТ или КТ скелета.

Поражение височной кости помимо остеолитического процесса может проявляться болью, снижением слуха и отореей. У части пациентов бывает интракраниальный опухолевый рост со сдавлением вещества мозга [71–73]. М. Modest и соавт. изучены данные 20 пациентов с поражением височной кости, из них 55 % ($n = 11$) жаловались на отореею, половина больных отмечали снижение слуха, у 35 % ($n = 7$) пациентов

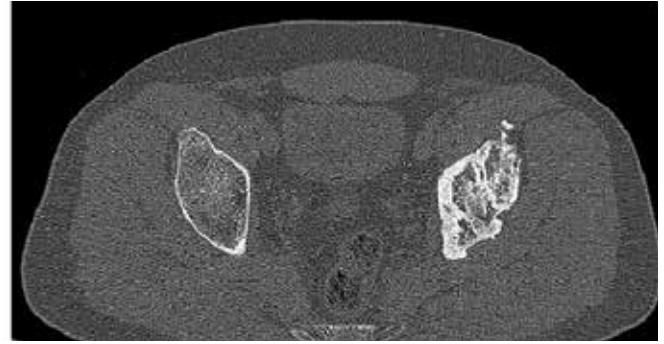
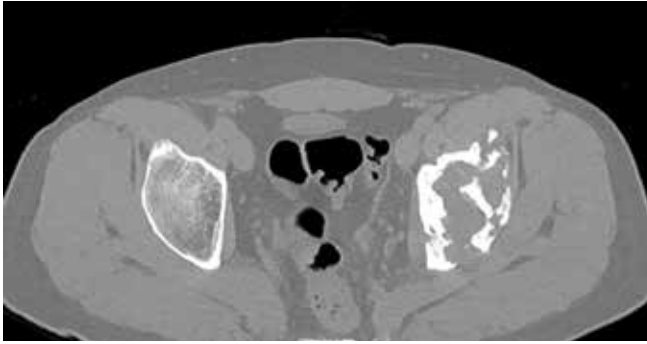


Рис. 7. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением гипофиза, селезенки, печени, костей, абдоминальных лимфатических узлов у пациента Х., 35 лет. Компьютерная томограмма. Видна обширная деструкция левой тазовой кости в зоне вертлужной впадины в дебюте и замещение дефекта костно-хрящевой тканью через 12 мес после завершения терапии кладрибином (из архива В.Г. Потапенко)

Fig. 7. Patient Kh., 35 years old. Langerhans cell histiocytosis with pituitary gland, spleen, liver, bones, abdominal lymph nodes involvement. CT scan. Extensive left pelvic bone destruction in the acetabulum area at the disease onset and replacement of the defect with bone and cartilage tissue 12 months after completion of cladribine therapy are seen (from the archive of V.G. Potapenko)

была оталгия, 25 % ($n = 5$) беспокоил отек заушной области, у 15 % ($n = 3$) было воспаление мягких тканей. При рентгенологическом обследовании у 65 % ($n = 13$) пациентов выявлены очаги деструкции височных костей. При объективном осмотре наиболее часто (45 %; $n = 9$) находили грануляционную ткань в слуховом проходе. Отмечались также признаки наружного или среднего отита, кондуктивная тугоухость и стеноз слухового прохода с равной частотой встречаемости каждого признака (20 %; $n = 4$). У всех больных гистиоцитоз был подтвержден по результатам гистологического анализа мягких тканей или височной кости [73]. Поэтому у пациентов с ГКЛ при появлении симптомов со стороны ушей в спектр возможных причин необходимо включать поражение височной кости.

При лечении пациентов с односистемным, одноочаговым поражением костной ткани используют в основном местную терапию как наименее инвазивную, поскольку прогноз обычно благоприятен. К местным способам лечения относится кюретаж, т.е. выскабливание костного дефекта. Несмотря на то что крупных групп не изучали, все же отдельные клинические наблюдения показывают результативность и безопасность кюретажа [74–76].

Другой способ лечения одноочагового поражения костей ГКЛ — местное введение глюкокортикостероидов. Так, в работе E. Rimondi и соавт. приведены результаты лечения 19 пациентов с одноочаговым костным ГКЛ. Больным вводили метилпреднизолон в дозе 40 мг или 80 мг в зависимости от объема распространения. Стойкое разрешение боли и уменьшение местной реакции достигнуты у 89,5 % ($n = 17$) пациентов, средний период наблюдения составил 6 лет. У 10,5 % ($n = 2$) больных лечение не дало эффекта и в течение года отмечено появление новых очагов [77]. Анальгетический эффект наступал в течение нескольких дней после введения. Восстановление костной ткани наблюдалось в течение нескольких месяцев. Осложнений местного введения глюкокортикостероидов не зафиксировано [77–79].

В терапии одноочаговой формы ГКЛ используют также облучение. Обычно применяют дозы 10–11 Гр [80, 81]. В работе R. Kotecha и соавт. обобщены данные 69 пациентов. У 90,4 % отмечены уменьшение боли и положительная рентгенологическая динамика [80]. В исследовании J. Laird и соавт. представлены данные 31 больного с гистиоцитарным поражением костей. Улучшение зафиксировано у всех [82]. Авторы сообщают о лечении пациентов разного возраста, которые получали лучевую терапию в монорежиме и в составе адъювантной терапии, а также как паллиативную меру, что затрудняет интерпретацию результатов, однако позволяет сделать вывод об эффективности лучевой терапии в целом.

Поражение центральной нервной системы при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение центральной нервной системы переносят до трети пациентов с ГКЛ [22, 23]. Процесс может протекать в виде опухолей и в виде диффузного поражения вещества головного мозга, ассоциированного с нейродегенерацией. Основной метод диагностики — МРТ. Чаще всего страдает гипофиз: новообразование может выглядеть и как едва заметное утолщение ножки, и в виде крупных опухолевых образований. Поражение оболочек, вещества головного мозга и сосудистых сплетений встречается чрезвычайно редко [83].

Наиболее часто поражение гипоталамо-гипофизарной области проявляется несахарным диабетом [22]. Второе по частоте проявление — недостаточность гормона роста [84]. Помимо эндокринных нарушений опухолевая форма может проявляться головной болью, диплопией, головокружением, парестезией и интеллектуально-мнестическими нарушениями [85, 86].

Клинические проявления нейродегенеративного процесса варьируют. Могут быть минимальный тремор, дизартрия, дисфагия, нарушение походки, поведения и даже симптомы, имитирующие психиатрические заболевания. Без лечения жалобы нарастают [83, 87, 88]. В течение многих лет неврологическая

симптоматика может отсутствовать, поэтому при появлении минимальных неврологических жалоб у пациентов с ГКЛ нейродегенеративный процесс должен быть включен в дифференциальный диагноз.

При нейродегенеративном процессе вовлекаются преимущественно базальные ганглии и мозжечок. По результатам МРТ могут обнаруживаться симметричные гиперинтенсивные изменения сигнала на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивные или гиперинтенсивные сигналы на T1-взвешенных изображениях в сером веществе мозжечка. Возможно распространение на окружающее белое вещество. В базальных ганглиях выявляются гиперинтенсивные изменения на T1-взвешенных изображениях и переменной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях. Вероятны и атрофические изменения [87, 88].

Ввиду того что проявления болезни разнообразны, желательно включать исследование головного мозга в первичное стадирование, а также при появлении новых неврологических жалоб у всех пациентов с ГКЛ.

Эндокринные нарушения при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Эндокринные нарушения относятся к частым осложнениям ГКЛ. У многих пациентов присутствуют задержка роста и полового созревания, автономная дисфункция, снижение полового влечения и нарушения менструального цикла. У трети пациентов наблюдаются гипопитарная недостаточность с несахарным диабетом. Такие нарушения в течение многих лет могут предшествовать диагнозу ГКЛ [22, 23, 89].

В работе P. Makras и соавт. у 25 взрослых пациентов с ГКЛ выявлено снижение минеральной плотности костей. Более выраженное снижение наблюдалось в период активного течения заболевания [90]. Описана и повышенная инсулинорезистентность как фактор развития сахарного диабета 2-го типа в группе из 14 взрослых пациентов с ГКЛ без ожирения [91].

Более половины больных с несахарным диабетом имеют смешанную гипопитарную недостаточность. G. Kaltsas и соавт. проанализировали течение болезни у 12 взрослых пациентов с ГКЛ и несахарным диабетом. Медиана наблюдения составила 11,5 (3–28) года. У 8 пациентов помимо несахарного диабета развилась нехватка одного или нескольких гормонов, вырабатываемых передним гипопитомом, в том числе у 5 — пангипопитуитаризм. Медиана появления — 4,5 (2–22) года после диагноза несахарного диабета. Кроме этого, у 7 больных присоединилась и неэндокринная гипоталамическая дисфункция с развитием изолированного или сочетанного ожирения с индексом массы тела более 35 кг/м^2 ($n = 5$), снижения краткосрочной памяти ($n = 5$), адипсии ($n = 1$), расстройства сна ($n = 4$) и терморегуляции ($n = 2$). Лучевая и химиотерапия привели к уменьшению опухоли, но эндокринный дефицит сохранился [92]. Широкий спектр возможных

эндокринных нарушений требует настороженности и помощи эндокринолога.

Поражение желудочно-кишечного тракта при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относится к редким проявлениям. Описано поражение кишечника, печени и селезенки у больных с мультисистемным ГКЛ [22, 23]. Вовлечение печени может проявляться в виде очагового процесса, цитолитического и холестатического синдромов [93–96]. Отмечено также диффузное поражение печени по типу склерозирующего холангита [95]. При гистологическом и иммуногистохимическом анализе биоптата печени выявляется инфильтрация клетками Лангерганса [94, 95]. Поражение селезенки проявляется очаговым процессом, который может сопровождаться гиперспленизмом [94, 97]. При ГКЛ появление стойких отклонений печеночных функциональных проб может быть признаком поражения печени.

Поражение кишечника у взрослых относится к чрезвычайно редким проявлениям ГКЛ. Описаны лишь единичные пациенты или малые группы. Так, в работе A. Singhi и соавт. приведены сведения о 10 больных. У 5 пациентов отмечались анемия, запоры, нарушение глотания, заворот слепой кишки, в то время как у остальных больных подобных симптомов не было. Преимущественно была вовлечена колоректальная область ($n = 9$), а у 1 пациента — желудок. Изменения были в виде множественных изъязвлений ($n = 2$) и одиночных полипов с ограниченным или инфильтративным типом роста ($n = 7$); сведений по 1 больному не представлено [98]. У детей поражение ЖКТ относится к фактору плохого прогноза [99], в то время как у взрослых, по единичным наблюдениям, отрицательного прогностического значения поражение ЖКТ не имеет [98, 100, 101]. При появлении диспепсических жалоб необходимо учитывать поражение ЖКТ в качестве одной из возможных причин.

Поражение лимфатических узлов при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение лимфатических узлов при ГКЛ встречается редко (рис. 8). На лимфаденопатию (чаще шейную) могут жаловаться до 6,3 % больных [22, 102]. Прогноз зависит от распространения процесса и эффективности лечения [102, 103].

Лечение и прогноз

Терапия и прогноз больных с ГКЛ зависят от распространенности процесса. При локализованных формах прогноз благоприятный: возможны хирургическое, лучевое лечение и выжидательная тактика [27, 52, 58, 103]. По данным групповых исследований, 5-летняя общая выживаемость достигает 100 % [22, 104]. При многоочаговом ГКЛ прогноз зависит от распространения процесса.



Рис. 8. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением поднижнечелюстных слюнных, околоушных желез, печени, кожи и абдоминальных лимфатических узлов у пациента С., 40 лет. Разрешение подчелюстной лимфаденопатии через 2 мес после начала лечения цитарабином (из архива В.Г. Потапенко)

Fig. 8. Patient S., 40 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, lymph nodes, mandibular and parotid salivary glands and liver involvement. Resolution of submandibular lymphadenopathy two months after the start of treatment with cytarabine (from the archive of V.G. Potapenko)

У детей ГКЛ протекает более злокачественно при вовлечении органов риска: печени, селезенки, центральной нервной системы и костного мозга [105]. У взрослых при поражении органов риска прогноз также ухудшается [104, 106]. J.J. Guo и соавт. проанализировали течение заболевания у 38 пациентов с ГКЛ. Десятилетняя общая выживаемость больных с диссеминированным ГКЛ, с поражением и без вовлечения органов риска составила 60,6 и 100 % соответственно [104].

В химиотерапии ГКЛ используют различные препараты. Применяется как курсовое лечение, так и непрерывный прием. Многие рекомендации основаны на результатах лечения небольших групп пациентов, что наряду с непредсказуемым течением, в том числе с вероятностью спонтанных ремиссий, затрудняет интерпретацию [107–109]. Стандартов лечения взрослых, в отличие от детей, пока нет, поэтому степень доказа-

тельности большинства рекомендаций – D (экспертное мнение).

Для оценки результатов лечения используют критерии Международного гистиоцитарного общества. Критерии ответа на терапию ГКЛ приведены в табл. 2 [110].

Специалисты Международного гистиоцитарного общества в настоящее время выделяют 4 группы риска больных: лГКЛ, односистемное поражение, мульти-системное поражение с вовлечением органов риска и мультисистемное поражение без вовлечения органов риска [21]. По мнению многих экспертов, оправдан риск-адаптированный подход к лечению ГКЛ у взрослых [44].

В лечении многоочагового ГКЛ используют несколько препаратов. С различной эффективностью применяют малые дозы метотрексата, этопозид, гидроксимочевину, циклофосфан, интерферон альфа-2а, азатиоприн, но пока убедительных исследований достаточно крупных групп пациентов мало [44, 81, 111–116]. Для 1-й линии лечения ГКЛ эксперты рекомендуют цитарабин, а если вовлечены органы риска, то кладрибин [44, 117, 118]. Специалисты Национальной сети по борьбе с раком США в качестве первичной терапии рекомендуют таргетные препараты: ингибиторы протеинкиназ МАРК-пути [119].

Далее представлена характеристика некоторых препаратов в лечении пациентов с ГКЛ.

Кладрибин

Кладрибин относится к классу антиметаболитов. Препарат показал высокую антипролиферативную активность при злокачественных заболеваниях клеток моноцитарного-макрофагального звена [120], поэтому он с успехом применяется для лечения гистиоцитозов. В работе G. Goyal и соавт. ретроспективно проанализированы результаты лечения одной из самых крупных ($n = 38$) групп взрослых пациентов с диссеминированными формами ГКЛ. Частота общего ответа составила 79 % ($n = 30$), полный ответ

Таблица 2. Критерии ответа на терапию гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Table 2. Therapy response criteria for Langerhans cell histiocytosis

Ответ Response	Критерий Criterion	Характеристика Characteristic
Хороший Good	Полное разрешение Complete resolution	Неактивное заболевание Inactive disease
	Улучшение Improvement	Частичное улучшение Partial improvement
Промежуточный Intermediate	Смешанный Mixed	Появление новых и уменьшение первичных очагов поражения Appearance of new and reduction of primary lesions
	Стабилизация Stabilization	Отсутствие улучшения и новых проявлений No improvement and no new manifestations
Плохой Poor	Прогрессирование Progression	Появление новых признаков заболевания Emergence of new disease manifestations

получен у 26 % ($n = 10$) пациентов, частичный — у 53 % ($n = 20$). У 60 % пациентов с гистиоцитарным поражением легких отмечено улучшение функциональных дыхательных проб. Медиана наблюдения составила 6,3 года. Среди пациентов с достигнутым противоопухолевым ответом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость до прогрессирования составила 80, 80 и 70 % соответственно. Общая 5-летняя выживаемость достигла 75 % [121]. При анализе других результатов лечения кладрибином небольших групп взрослых пациентов частота общего ответа оказалась сопоставимой [122–124]. Кладрибин обладает высокой эффективностью в лечении больных с ГКЛ.

Авторы сообщают о нежелательных явлениях, связанных с применением кладрибина. Лимфопения относится к частым побочным действиям кладрибина, поскольку лимфоидные клетки обладают повышенной чувствительностью к препарату [125]. В работе G. Goyal и соавт. нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 4 (10,5 %) пациентов: у 2 — лимфопения, у 1 — фебрильная нейтропения, у 1 — усугубление застойной сердечной недостаточности [121]. В работе тех же авторов были рассмотрены результаты лечения кладрибином 21 больного с похожим клональным гистиоцитозом — болезнью Эрдгейма—Честера, частота тяжелых осложнений составила 19 % [3]. По другим наблюдениям, нежелательные явления случаются чаще. Так, в работе A. Néel и соавт. ретроспективно проанализированы результаты лечения кладрибином 23 пациентов с ГКЛ. При частоте общего ответа 91 % у 39 % ($n = 9$) больных отмечена нейтропения III–IV степеней и/или инфекционные осложнения [124]. В проспективной работе M. Ogura и соавт. приведены результаты лечения крупной группы больных ($n = 43$) с индолентными лимфомами. Частота нейтропии и тромбоцитопении III–IV степеней составила 53,3 % ($n = 24$) и 37,8 % ($n = 17$) соответственно. Частота негематологической токсичности III–IV степеней — 27,9 % ($n = 12$): диарея ($n = 1$), астения ($n = 1$), нарушение ритма сердца ($n = 1$), желудочно-кишечное кровотечение ($n = 1$), увеличение активности аланинаминотрансферазы ($n = 2$) и инфекционные осложнения ($n = 6$). После завершения терапии в течение 13–24 мес у 4 (9 %) пациентов зарегистрирован миелодиспластический синдром. Риск осложнений повышался пропорционально объему химиотерапии [126]. Разница в оценке токсичности, наиболее вероятно, обусловлена методическим различием исследований. Тем не менее по результатам опубликованных работ можно сделать вывод о том, что терапия кладрибином эффективна, хотя и сопряжена с риском осложнений.

Цитарабин

Цитарабин относится к классу антиметаболитов-аналогов цитидина [125]. В ретроспективном исследовании M.A. Cantu и соавт. рассмотрены результаты лечения цитарабином 24 пациентов с поражением

костей. Препарат вводился в дозе 100 мг/м² в течение 5 дней 28-дневного цикла. Стойкий ответ на срок более 12 мес получен у 79 % ($n = 19$) пациентов, при этом частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести составила 20 % ($n = 5$) [127]. Костная ткань относится к органам низкого риска, что, возможно, и стало причиной высокой эффективности цитарабина.

В проспективном исследовании X.X. Cao и соавт. представлены результаты лечения 83 пациентов с диссеминированной формой ГКЛ метотрексатом (1 г/м² в 1-й день) и цитарабином (100 мг/м² в первые 5 дней 35-дневного курса). Поражение органов риска гипофиза, печени и селезенки было у 62,7; 27,7 и 13,3 % пациентов соответственно. Частота общего ответа составила 87,9 % ($n = 73$), у 6 % ($n = 5$) пациентов зарегистрирована стабилизация, у 6 % ($n = 5$) констатировано прогрессирование. Трехлетняя общая и бессобытийная выживаемость составила 97,7 и 68 % соответственно. Частота фебрильной нейтропии достигла 48,2 % ($n = 40$), но гибели пациентов, связанной с химиотерапией, не отмечено [106]. Исследование проспективное, и его результаты продемонстрировали высокую эффективность терапии. Можно предположить, что сочетание цитарабина с метотрексатом станет новым стандартом лечения пациентов с ГКЛ.

Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость позволили экспертам рекомендовать цитарабин в качестве 1-й линии терапии больных без поражения органов риска [44, 117, 118, 128].

Винбластин

Винбластин — алкалоид, полученный из розового барвинка. В лечении детского ГКЛ этот препарат относится к основным [129]. Применение винбластина для взрослых по детским протоколам показало меньшую эффективность, при этом он переносится хуже, чем цитарабин и кладрибин [127, 130, 131].

Опубликовано несколько ретроспективных исследований винбластина. В уже упоминавшейся работе M.A. Cantu и соавт. приведены результаты лечения 19 пациентов с поражением костной ткани. Только у 16 % ($n = 3$) пациентов получен стойкий ответ более 1 года после терапии винбластином и преднизолоном, при этом у 75 % ($n = 14$) развилась полинейропатия III–IV степеней [127]. В ретроспективном многоцентровом исследовании A. Tazi и соавт., напротив, у 35 взрослых пациентов с диссеминированными формами ГКЛ 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 60 % при частоте ответа 71 % ($n = 25$). Периферической нейропатии III–IV степеней не зафиксировано [131]. В проспективном исследовании LCH ADULT-1 изучалась эффективность сочетания винбластина, меркаптопурина и преднизолона. Стабилизация отмечена лишь у 9 из 11 пациентов, у 1 из них через год после завершения лечения зарегистрировано прогрессирование. Медиана наблюдения составила 32 мес, при этом токсичности III–IV степеней не зафиксировано [130].

Эффективность полусинтетического производного винбластина — виндезина — также оказалась достаточно низкой. Авторы проспективного исследования М.Н. Дуан и соавт. сравнивали режим, содержащий комбинацию циклофосфида, этопозид, виндезина и преднизолона ($n = 31$), с монотерапией этопозидом ($n = 14$). После виндезинсодержащих курсов хороший ответ получен у 70 % пациентов, однако при медиане наблюдения 74,9 (2,8–183,6) мес рецидив развился у 71 % больных. Различия в частоте и длительности ответа в обеих группах были статистически незначимы [132].

С учетом неоднозначности ретроспективных данных и результатов проспективного исследования можно сделать вывод о низкой эффективности терапии винбластином ГКЛ у взрослых больных.

Таргетная терапия

Выявление мутаций в генах, кодирующих белки протеинкиназ MAPK-пути, открывает новые возможности таргетной терапии. В лечении гистиоцитозов с успехом используют *BRAF*-, *MEK*- и *ALK*-ингибиторы [12, 133–135].

Из всех ингибиторов MAPK дольше других применяется вемурафениб, ингибитор *BRAF*-киназы с активирующей мутацией в кодоне 600 (V600E). Препарат зарегистрирован в России для взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма—Честера и меланомой. В открытом исследовании II фазы VE-BASKET были включены 26 пациентов с ГКЛ ($n = 4$) и болезнью Эрдгейма—Честера ($n = 2$) с мутацией *BRAF V600E*. У всех пациентов достигнуто клиническое улучшение и как минимум стабилизация по данным КТ. Частота общего ответа составила 61,5 %, из них полный ответ получен у 2 (8 %) больных, частичный — у 14 (54 %). У 15 пациентов оценивали ответ с помощью ПЭТ, совмещенной с КТ (критерии PERCIST): полный метаболический ответ получен у 12 (80 %), частичный — у 3 (20 %). При медиане наблюдения 28,8 мес медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты. Двухлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 96 и 86 % соответственно. Переносимость была хуже, чем у больных с меланомой: не смогли принимать вемурафениб 8 больных, остальные нуждались в снижении дозы или в прерывании приема препарата [134].

В ретроспективном одноцентровом исследовании A.Z. Nazim и соавт. анализировали действие *BRAF*-ингибиторов у 6 пациентов с ГКЛ и доказанной перестройкой *BRAF V600E*: 3 больных получали дабрафениб, 3 — вемурафениб. У 4 пациентов препарат применялся в 1-й линии терапии. У 5 из 6 больных достигнут противоопухолевый эффект. Нежелательные явления наблюдались у 2 пациентов, принимавших вемурафениб, из-за чего у 1 пациента терапию пришлось остановить [136].

Траметиниб относится к ингибиторам киназ MEK1 и MEK2. По результатам лечения 2 больных с много-

очаговым ГКЛ у всех достигнуто улучшение, которое сохраняется в течение 8 и 4 мес наблюдения [135].

Другой ингибитор MEK-киназ — кобиметиниб — также используется в терапии ГКЛ. В исследование II фазы были включены 11 больных. Из нежелательных явлений отмечен ретинальный венозный тромбоз у 1 больного, в связи с чем терапия была прекращена. У половины больных в связи с нежелательными явлениями доза препарата была редуцирована. Один пациент погиб от инфекционных осложнений до рентгенологической оценки эффекта. У остальных 10 пациентов по данным ПЭТ получен полный или частичный метаболический ответ, не зависящий от мутационного статуса гена *BRAF*. У всех пациентов уменьшились симптомы и улучшилось качество жизни [12].

Леналидомид также используется в терапии больных гистиоцитозами. Описан положительный результат при лечении ингибиторами неоангиогенеза как в наблюдениях за отдельными пациентами [137–139], так и за более крупными группами больных. В исследовании II фазы по применению леналидомида у 11 больных гистиоцитозами (ГКЛ ($n = 6$), болезнь Эрдгейма—Честера ($n = 3$), гистиоцитарная саркома ($n = 2$)) уменьшение жалоб отмечено только у пациентов с ГКЛ (по 2 пациента достигли полного, частичного ответа и стабилизации). У 1 пациента с ГКЛ позже развился рецидив [140].

Высокая эффективность и приемлемая токсичность таргетных препаратов позволили экспертам Национальной сети по борьбе с раком США рекомендовать применение ингибиторов MAPK-киназ в качестве терапии 1-й линии мультисистемных и легочных форм, а иммуномодулирующие препараты — для пациентов с односистемным многоочаговым ГКЛ [119].

Бисфосфонаты и блокаторы RANKL-рецепторов

В лечение пациентов с остеолитическими очагами необходимо включать ингибиторы костной резорбции. У остеокластов и макрофагов общий путь развития, поэтому использование ингибиторов костной резорбции, в том числе в качестве противоопухолевых препаратов, имеет патогенетическое обоснование [141]. В ретроспективном многоцентровом исследовании D. Chellapandian и соавт. проанализирована эффективность монотерапии бисфосфонатами в смешанной группе ($n = 18$) взрослых и детей с медианой возраста 23,7 (5,7–38,3) года. У всех был дебют или первый рецидив многоочагового и мультисистемного ГКЛ. Все пациенты отметили уменьшение боли. У 13 (72 %) зафиксировано полное исчезновение костных ($n = 13$), а также кожных ($n = 1$), гипофизарных ($n = 1$) и легочных ($n = 1$) очагов. У 2 больных отмечено частичное действие, у 3 эффекта не было. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 75 % [142]. Аналогичные результаты приведены в исследовании L. Montella и соавт., в котором сообщается о терапии диссеминированного ГКЛ у 6 пациентов, 2 из которых

помимо золендроновой кислоты получали и глюкокортикостероиды. Все пациенты жаловались на боль, и у всех в течение 3–6 мес боль слабеяла, что приводило к полной отмене анальгетиков. Нежелательных эффектов, связанных с применением бисфосфоната, не отмечено [143]. Опубликованы также клинические наблюдения положительного действия деносумаба [144]. Группы пациентов малочисленны, поэтому необходимо проведение крупных исследований для оценки эффективности бисфосфонатов и блокаторов RANKL-рецепторов в качестве монотерапии ГКЛ.

Индометацин

Индометацин относится к нестероидным противовоспалительным препаратам — ингибиторам циклооксигеназы 1-го и 2-го типов. Патогенетическим обоснованием применения при ГКЛ служит обнаруженная гиперсекреция простагландинов клетками микроокружения, что влияет на опухолевую пролиферацию [145].

Опубликованы результаты ретроспективного анализа 20-летнего опыта лечения группы взрослых больных ($n = 54$) с диссеминированным ГКЛ. Терапия назначалась в 1-й линии или при реактивации у больных с костным многоочаговым и одноочаговым ГКЛ. При лечении индометацином в 1-й линии у всех 23 пациентов получен положительный результат: полный ответ — у 12 (52,2 %), промежуточный — у 11 (47,8 %). У всех 12 пациентов с многоочаговым ГКЛ также зарегистрирован положительный ответ: полный — у 7, промежуточный — у 5, у 1 из них через 65,7 мес отмечено прогрессирование. До начала лечения индометацином разнообразную терапию получали 10 пациентов.

Из них у 2 больных с одноочаговым процессом достигнут промежуточный эффект, а среди 8 больных с многоочаговым процессом полный ответ получен у 3, промежуточный — у 4. У 1 пациента отсутствовал ответ на лечение. Из 7 предлеченных больных с многоочаговым ГКЛ и ответом на терапию индометацином у 3 пациентов констатирована реактивация через 17; 33,6 и 35,7 мес [146]. Проспективных работ с анализом результатов лечения индометацином авторы не нашли. Несмотря на то что опубликованные данные свидетельствуют об эффективности индометацина при ГКЛ, необходимо увеличение доказательной базы.

Заключение

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса относятся к редким заболеваниям. Определяющий патогенетический механизм — мутация генов *MAPK*-пути. Чаще всего поражаются легкие, кожа, кости и головной мозг. Реже вовлекаются ЖКТ и лимфатическая ткань. Пациенты с локализованными формами имеют лучший прогноз, так как местная терапия обычно эффективна. Пациенты с легочными формами рассматриваются отдельно из-за патогенетической роли дыма и возможности выздоровления после прекращения курения. Для лечения пациентов с диссеминированными формами гистиоцитозов используют цитостатические препараты. По результатам исследования данных небольших групп больных доказана в большей или меньшей степени эффективность бисфосфонатов, индометацина и иммуномодуляторов. В качестве 1-й линии терапии экспертными сообществами рекомендовано применение ингибиторов *MAPK*-киназ, цитабины и кладрибины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pileri S.A., Grogan T.M., Harris N.L. et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002;41(1):1–29. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01418.x
- Howarth D.M., Gilchrist G.S., Mullan B.P. et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;(85):2278–90. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2278::aid-cnrc25>3.0.co;2-u
- Goyal G., Shah M.V., Hook C.C. et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol* 2018;182(4):579–81. DOI: 10.1111/bjh.14818
- Campo E., Harris N.L., Pileri S.A. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Быков В.Л. Частная гистология человека (краткий обзорный курс). СПб., 2011.
Bykov V.L. Private human histology (short review course). Saint Petersburg, 2011. (In Russ.).
- Golub R., Cumano A. Embryonic hematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(4):226–31. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.08.004
- Van de Laar L., Saelens W., De Prijck S. et al. Yolk sac macrophages, fetal liver, and adult monocytes can colonize an empty niche and develop into functional tissue-resident macrophages. *Immunity* 2016;44(4):755–68. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.017
- Collin M., Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol* 2016;23(1):28–35. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000202
- Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Arch Abl B Pathol* 1868;44:325–37.
- Чурилов Л.П. Смерть на взлете, или Кто вы, доктор Таратынов? Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения 2014;9(2):919–29.
Churilov L.P. Death on the rise, or Who are you, Dr. Taratynov? *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve them* 2014;9(2):919–29. (In Russ.).
- Coppes-Zantinga A., Egeler R.M. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116(1):3–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03232.x
- Diamond E.L., Durham B.H., Haroche J. et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov* 2016;6(2):154–65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913

13. Haroche J., Charlotte F., Arnaud L. et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120(13):2700–3. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430140
14. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083
15. Roden A.C., Hu X., Kip S. et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):548–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000129
16. Go H., Jeon Y.K., Huh J. et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology* 2014;65(2):261–72. DOI: 10.1111/his.12416
17. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A. et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3023–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508
18. Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas e-book. Elsevier Health Sciences, 2017.
19. Grace S.A., Sutton A.M., Armbricht E.S. et al. p53 is a helpful marker in distinguishing Langerhans cell histiocytosis from Langerhans cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 2017;39(10):726–30. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000778
20. Chatterjee D., Vishwajeet V., Saikia U.N. et al. Is useful to differentiate Langerhans cell histiocytosis from reactive Langerhans cells. *Am J Dermatopathol* 2019;41(3):188–92. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001250
21. Emile J.F., Ablu O., Fraïtag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
22. Aricò M., Girschikofsky M., Génereau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39(16):2341–8. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00672-5
23. Потепенко В.Г., Климович А.В., Евсеев Д.А. и др. Структура и клинические проявления злокачественных гистиоцитозов у взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(S1):186. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Evseev D.A. et al. Structure and clinical manifestations of malignant histiocytosis in adults. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(S1):186. (In Russ.).
24. Tazi A., Marc K., Dominique S. et al. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40(4):905–12. DOI: 10.1183/09031936.00210711
25. Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983;14(10):847–56. DOI: 10.1016/s0046-8177(83)80160-9
26. Амосов В.В. Ранняя лучевая диагностика и мониторинг больных гистиоцитозом легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. Amosov V.V. Early radiation diagnosis and monitoring of patients with pulmonary histiocytosis. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2017. (In Russ.).
27. Wei P., Lu H.W., Jiang S. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(23):e141. DOI: 10.1097/MD.0000000000000141
28. Von Essen S., West W., Sitorius M. et al. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990;98(3):765–7. DOI: 10.1378/chest.98.3.765
29. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 1996;9(10):2002–6. DOI: 10.1183/09031936.96.09102002
30. Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999;115(5):1452–5. DOI: 10.1378/chest.115.5.1452
31. Sawalha L., Kumar A., Arshad A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following cessation of second hand smoking. *Clin Respir J* 2017;11(6):1063–7. DOI: 10.1111/crj.12445
32. Vassallo R., Harari S., Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72(10):937–45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210125
33. Liu H., Osterburg A.R., Flury J. et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 2020;5(4):e13204. DOI: 10.1172/jci.insight.132048
34. Mendez J.L., Nadrous H.F., Vassallo R. et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125(3):1028–32. DOI: 10.1378/chest.125.3.1028
35. Mason R.H., Foley N.M., Branley H.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax* 2014;69(8):766–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204313
36. Tadokoro A., Ishii T., Bandoh S. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a non-smoking Japanese woman. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49(3):203–7.
37. Fernandes L., Váda R., Mesquita A.M. et al. Rare interstitial lung disease: pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young non smoking Indian female. *Indian J Tuberc* 2015;62(1):46–9. DOI: 10.1016/j.ijtb.2015.02.008
38. Marchal J., Kambouchner M., Tazi A. et al. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Histopathology* 2004;45(1):20–8. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01875.x
39. Hogstad B., Berres M.L., Chakraborty R. et al. RAF/MEK/extracellular signal-related kinase pathway suppresses dendritic cell migration and traps dendritic cells in Langerhans cell histiocytosis lesions. *J Exp Med* 2018;215(1):319–36. DOI: 10.1084/jem.20161881
40. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Авдеев С.Н. и др. Рецидив лангеранскоклеточного гистиоцитоза после трансплантации легких. *Практическая пульмонология* 2018;(4):81–5. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Avdeev S.N. et al. Relapse of Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology* 2018;(4):81–5. (In Russ.).
41. Dauriat G., Mal H., Thabut G. et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81(5):746–50. DOI: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af
42. Housini I., Tomashefski J.F.Jr, Cohen A. et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(5):523–30.
43. Auerswald U., Barth J., Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991;169(6):305–9. DOI: 10.1007/BF02714167
44. Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;(8):72. DOI: 10.1186/1750-1172-8-72
45. Casolaro M.A., Bernaudin J.F., Saltini C. et al. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):406–11. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.406
46. Radzikowska E., Błasińska-Przerwa K., Wiatr E. et al. Pneumothorax in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Lung* 2018;196(6):715–20. DOI: 10.1007/s00408-018-0155-1
47. Singla A., Koprass E.J., Gupta N. Spontaneous pneumothorax and air travel in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a patient survey. *Respir Investig* 2019;57(6):582–9. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.07.004
48. Chaowalit N., Pellikka P.A., Decker P.A. et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79(10):1269–75. DOI: 10.4065/79.10.1269
49. Wajda N., Zhu Z., Jandarov R. et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with pulmonary

- Langerhans cell histiocytosis. *Respirology* 2020;25(6):644–50. DOI: 10.1111/resp.13671
50. Singh A., Prieto V.G., Czelusta A. et al. Adult Langerhans cell histiocytosis limited to the skin. *Dermatology* 2003;207(2):157–61. DOI: 10.1159/000071786
 51. Caputo R., Gianotti R., Monti M. Nodular “pure” mucocutaneous histiocytosis X in an adult. *Arch Dermatol* 1987;123(10):1274–5.
 52. Chi D.H., Sung K.J., Koh J.K. Eruptive xanthoma-like cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(4):688–9. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)80088-0
 53. Lieberman P.H., Jones C.R., Steinman R.M. et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20(5):519–52. DOI: 10.1097/00000478-199605000-00001
 54. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш. и др. Гистиоцитоз X. Практическая медицина 2014;8(84):7–10. Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.Sh. et al. Histiocytosis X. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2014;8(84):7–10. (In Russ.).
 55. Lichtenwald D.J., Jakubovic H.R., Rosenthal D. Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult. *Arch Dermatol* 1991;127(10):1545–8.
 56. Hashimoto K., Kagetsu N., Taniguchi Y. et al. Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 Pt 1): 1044–53. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70305-1
 57. Кунст М.А., Ахмеров С.Ф., Бадеева М.Ю. и др. Случай кожной формы лангерганскоклеточного гистиоцитоза (гистиоцитоза X). *Практическая медицина* 2011;(55):195–7. Kunst M.A., Akhmerov S.F., Badeeva M.Yu. et al. A case of cutaneous Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2011;(55):195–7. (In Russ.).
 58. Reisi N., Raeissi P., Harati Khalilabad T. et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):1. DOI: 10.1186/s13023-020-01625-z
 59. Salam H., Shahid R., Mirza T. Langerhans cell histiocytosis involving both jaws in an adult. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(9):S89–91.
 60. Saunders J.G., Eveson J.W., Addy M. et al. Langerhans cell histiocytosis presenting as bilateral eosinophilic granulomata in the molar region of the mandible. A case report. *J Clin Periodontol* 1998;25(4):340–2. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02451.x
 61. Peters S.M., Pastagia J., Yoon A.J. et al. Langerhans cell histiocytosis mimicking periapical pathology in a 39-year-old man. *J Endod* 2017;43(11):1909–14. DOI: 10.1016/j.joen.2017.05.020
 62. Nangalia R., Chatterjee R.P., Kundu S. et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult with oral cavity involvement: posing a diagnostic challenge. *Contemp Clin Dent* 2019;10(1):154–7. DOI: 10.4103/ccd.ccd_432_18
 63. Eckardt A., Schultze A. Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. *Oral Oncol* 2003;39(7):687–94. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00080-0
 64. Kim J.E., Yi W.J., Heo M.S. et al. Langerhans cell histiocytosis of the jaw, a mimicker of osteomyelitis on CT and MR images: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16331. DOI: 10.1097/MD.00000000000016331
 65. Диаб А., Дайхес Н.А., Сайдулаев В.А. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса височных костей: клинический случай. *Врач* 2022;(1):78–80. DOI: 10.29296/25877305-2022-01-13 Diab A., Daihes N.A., Saidulaev V.A. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bones: a clinical case. *Vrach = The Doctor* 2022;(1):78–80. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-01-13
 66. Dogan A.S., Conway J.J., Miller J.H. et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(1):51–8. DOI: 10.1097/00043426-199602000-00010
 67. Goo H.W., Yang D.H., Ra Y.S. et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006;36(10):1019–31. DOI: 10.1007/s00247-006-0246-7
 68. Kim J.R., Yoon H.M., Jung A.Y. et al. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans cell histiocytosis. *Sci Rep* 2019;9(1):317. DOI: 10.1038/s41598-018-36501-1
 69. Jessop S., Crudgington D., London K. et al. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(1):e28034. DOI: 10.1002/pbc.28034
 70. Ferrell J., Sharp S., Kumar A. et al. Discrepancies between F-18-FDG PET/CT findings and conventional imaging in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(4):e28891. DOI: 10.1002/pbc.28891
 71. Mayer S., Raggio B.S., Master A. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone. *Ochsner J* 2020;20(3):315–8. DOI: 10.31486/toj.19.0032
 72. Coleman M.A., Matsumoto J., Carr C.M. et al. Bilateral temporal bone langerhans cell histiocytosis: radiologic pearls. *Open Neuroimag J* 2013;7:53–7. DOI: 10.2174/1874440001307010053
 73. Modest M.C., Garcia J.J., Arndt C.S. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: a review of 29 cases at a single center. *Laryngoscope* 2016;126(8):1899–904. DOI: 10.1002/lary.25773
 74. Key S.J., O'Brien C.J., Silvester K.C. et al. Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention. Report of three cases and a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(3):170–5. DOI: 10.1016/j.jcms.2004.01.004
 75. Vaish A., Vaishya R., Singh L.K. et al. Langerhans cell histiocytosis of a metatarsal bone in an adult female. *BMJ Case Rep* 2019;12(10):e231343. DOI: 10.1136/bcr-2019-231343
 76. Miller M.A., Williams W.W. Eosinophilic granuloma of the hand. *J Hand Surg Br* 1993;18(6):742–5. DOI: 10.1016/0266-7681(93)90234-7
 77. Rimondi E., Mavrogenis A.F., Rossi G. et al. CT-guided corticosteroid injection for solitary eosinophilic granuloma of the spine. *Skeletal Radiol* 2011;40(6):757–64. DOI: 10.1007/s00256-010-1045-7
 78. Mavrogenis A.F., Rimondi E., Ussia G. et al. Successful treatment of a bifocal eosinophilic granuloma of the spine with CT-guided corticosteroid injection. *Orthopedics* 2011;34(3):230. DOI: 10.3928/01477447-20110124-29
 79. Esen A., Dolanmaz D., Kalayci A. et al. Treatment of localized Langerhans’ cell histiocytosis of the mandible with intralesional steroid injection: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(2):e53–8. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.10.015
 80. Kotecha R., Venkatramani R., Jubran R.F. et al. Clinical outcomes of radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis. *Am J Clin Oncol* 2014;37(6):592–6. DOI: 10.1097/COC.0b013e318281d6ce
 81. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):444–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45 Latyshev V.D., Lukina E.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: modern possibilities of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):444–54. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45
 82. Laird J., Ma J., Chau K. et al. Outcome after radiation therapy for langerhans cell histiocytosis is dependent on site of involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):670–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.053
 83. Grois N., Fahrner B., Arceci R.J. et al. Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010;156(6):873–81.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.001
 84. A multicentre retrospective survey of Langerhans’ cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans’ Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75(1):17–24. DOI: 10.1136/adc.75.1.17

85. Dhall G., Finlay J.L., Dunkel I.J. et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):72–9. DOI: 10.1002/pbc.21225
86. Лукина Л.В., Михайлов В.А., Ананьева Н.И. и др. Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(6):117–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123
Lukina L.V., Mikhailov V.A., Anan'eva N.I. et al. A case of fixation amnesia in histiocytosis from Langerhans cells with damage to the central nervous system. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):117–23. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123
87. Rumboldt Z., Rossi A. Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis (ND-LCH). In: *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach*. Eds.: Z. Rumboldt, M. Castillo, B. Huang et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. Pp. 71–72. DOI: 10.1017/CBO9781139030854.036
88. Wnorowski M., Prosch H., Prayer D. et al. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2008;153(1):127–32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.042
89. Латышев В.Д., Чавынчак Р.Б., Ковригина А.М. и др. Гистиоцитозы – сроки диагностики и демографические характеристики пациентов, опыт НМИЦ гематологии. Материалы V конгресса гематологов России. *Гематология и трансфузиология* 2020;65:164. Latyshev V.D., Chavynchak R.B., Kovrigina A.M. et al. Histiocytosis – timing of diagnosis and demographic characteristics of patients, the experience of the Hematology Research Institute. Materials of the V Congress of Hematologists of Russia. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusion* 2020;65:164 (In Russ.).
90. Makras P., Terpos E., Kanakis G. et al. Reduced bone mineral density in adult patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):819–22. DOI: 10.1002/pbc.23166
91. Alexandraki K.I., Makras P., Protogerou A.D. et al. Cardiovascular risk factors in adult patients with multisystem Langerhans-cell histiocytosis: evidence of glucose metabolism abnormalities. *QJM* 2008;101(1):31–40. DOI: 10.1093/qjmed/hcm118
92. Kaltsas G.A., Powles T.B., Evanson J. et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1370–6. DOI: 10.1210/jcem.85.4.6501
93. Ma J., Jiang Y., Chen X. et al. Langerhans cell histiocytosis misdiagnosed as liver cancer and pituitary tumor in an adult: a case report and brief review of the literature. *Oncol Lett* 2014;7(5):1602–4. DOI: 10.3892/ol.2014.1928
94. Mampaey S., Warson F., Van Hedent E. et al. Imaging findings in Langerhans' cell histiocytosis of the liver and the spleen in an adult. *Eur Radiol* 1999;9(1):96–8. DOI: 10.1007/s003300050636
95. König C.W., Pfannenberger C., Trübenbach J. et al. MR cholangiography in the diagnosis of sclerosing cholangitis in Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2001;11(12):2516–20. DOI: 10.1007/s003300100835
96. Arakawa A., Matsukawa T., Yamashita Y. et al. Periportal fibrosis in Langerhans' cell histiocytosis mimicking multiple liver tumors: US, CT, and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(1):157–9. DOI: 10.1097/00004728-199401000-00037
97. Hong L., Sun G., Peng L. et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the spleen: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(38):e12378. DOI: 10.1097/MD.00000000000012378
98. Singhi A.D., Montgomery E.A. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol* 2011;35(2):305–10. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31820654e4
99. Geissmann F., Thomas C., Emile J.F. et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr* 1996;129(6):836–45. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70027-6
100. Hamdan M., Qiao J.C., Fikfak V. Adult-onset perianal Langerhans cell histiocytosis presenting as pruritus ani: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021;15(1):357. DOI: 10.1186/s13256-021-02924-0
101. Shankar U., Prasad M., Chaurasia O.P. A rare case of langerhans cell histiocytosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2012;18(12):1410–3. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1410
102. Edelweiss M., Medeiros L.J., Suster S. et al. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007;38(10):1463–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.03.015
103. Lo W.C., Chen C.C., Tsai C.C. et al. Isolated adult Langerhans' cell histiocytosis in cervical lymph nodes: should it be treated? *J Laryngol Otol* 2009;123(9):1055–7. DOI: 10.1017/S0022215108004155
104. Guo J.J., Zhu H.Y., Wang L. et al. The clinical and laboratory characteristics of adult Langerhans cell histiocytosis patients and the influencing factors of prognosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;28(6):2079–83. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.06.046
105. Haupt R., Minkov M., Astigarraga I. et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175–84. DOI: 10.1002/pbc.24367
106. Cao X.X., Li J., Zhao A.L. et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: a single arm, single center, prospective phase 2 study. *Am J Hematol* 2020;95(9):E235–8. DOI: 10.1002/ajh.25864
107. Magaton I.M., Tzankov A., Krasniqi F. et al. Spontaneous remission of severe systemic Langerhans cell histiocytosis with bladder involvement: a case study. *Case Rep Oncol* 2017;10(3):876–84. DOI: 10.1159/000480696
108. Gnanasekhar J.D., Ahmad M.S., Reddy R.R. Multifocal Langerhans cell histiocytosis of the jaws: a case report. *Quintessence Int* 1991;22(7):559–64.
109. Shteinberg M., Yermekno D., Adir Y. Spontaneous resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis despite smoking. *Lung* 2016;194(2):331–2. DOI: 10.1007/s00408-016-9845-8
110. Histiocytosis Association. Langerhans cell histiocytosis in children. Available at: <https://www.histio.org/page.aspx?pid=380>.
111. Steen A.E., Steen K.H., Bauer R. et al. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;145(1):137–40. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04298.x
112. Zinn D.J., Grimes A.B., Lin H. et al. Hydroxyurea: a new old therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2016;128(20):2462–5. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721993
113. Farrugia M.K., Morrison C., Hernandez-Ilizaliturri F. et al. A dose-response relationship to radiotherapy for cutaneous lesions of Langerhans cell histiocytosis. *Case Rep Oncol Med* 2021;2021:6680635. DOI: 10.1155/2021/6680635
114. Nakajima K., Morisawa R., Kodama H. et al. Successful treatment with cyclophosphamide of Langerhans cell histiocytosis involving the skin and lymph nodes in an adult patient. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(7):791–2. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03802.x
115. Chang S.E., Koh G.J., Choi J.H. et al. Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2):135–7. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.00989.x
116. Rees J., Paterson A.W. Langerhans cell histiocytosis in an adult. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(1):52–3. DOI: 10.1016/j.bjoms.2008.04.010
117. Salama H.A., Jazieh A.R., Alhejazi A.Y. et al. Highlights of the management of adult histiocytic disorders: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, Rosai–Dorfman disease, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(1):e66–75. DOI: 10.1016/j.clml.2020.08.007
118. Allen C.E., Ladisch S., McClain K.L. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126(1):26–35. DOI: 10.1182/blood-2014-12-569301
119. Go R.S., Jacobsen E., Baiocchi R. et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

- J Natl Compr Canc Netw 2021;19(11):1277–303. DOI: 10.6004/jncn.2021.0053
120. Carrera C.J., Terai C., Lotz M. et al. Potent toxicity of 2–chlorodeoxyadenosine toward human monocytes *in vitro* and *in vivo*. A novel approach to immunosuppressive therapy. J Clin Invest 1990;86(5):1480–8. DOI: 10.1172/JCI114865
 121. Goyal G., Abeykoon J.P., Hu M. et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. Am J Hematol 2021;96(5):E146–50. DOI: 10.1002/ajh.26119
 122. Adam Z., Szturcz P., Duraš J. et al. Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise [Treatment of Langerhans cells histiocytosis by cladribin reached long-term complete remission in 9 out of 10 adult patients (In Czech)]. Klin Onkol 2012;25(4):255–61.
 123. Saven A., Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. Blood 1999;93(12):4125–30.
 124. Néel A., Artifoni M., Fontenoy A.M. et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. Br J Haematol 2020;189(5):869–78. DOI: 10.1111/bjh.16449
 125. Цитарабин. Инструкция по применению. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/citarabin-798>. Cytarabine. Instructions for use. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/citarabin-798>. (In Russ.).
 126. Ogura M., Morishima Y., Kobayashi Y. et al. Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. Int J Hematol 2004;80(3):267–77. DOI: 10.1532/ijh97.04077
 127. Cantu M.A., Lupo P.J., Bilgi M. et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. PLoS One 2012;7(8):e43257. DOI: 10.1371/journal.pone.0043257
 128. Martin M., Pennington K., Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: is marijuana smoking a risk factor? Teasers in diffuse lung disease, 2020. Abstract A3303. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3303
 129. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по лечению ГКЛ у детей. М., 2015. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A. et al. Federal clinical guidelines for the treatment of LCH in children. Moscow, 2015. (In Russ.).
 130. Radzikowska E., Wiatr E., Bestry I. et al. The results of treatment with vinblastine prednisone and mercaptopurine in adult patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. Pediatric Blood Cancer 2014;61(11):2138.
 131. Tazi A., Lorillon G., Haroche J. et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):95. DOI: 10.1186/s13023-017-0651-z
 132. Duan M.H., Han X., Li J. et al. Comparison of vindesine and prednisone and cyclophosphamide, etoposide, vindesine, and prednisone as first-line treatment for adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center retrospective study. Leuk Res 2016;42:43–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.01.012
 133. Kempes P.G., Picarsic J., Durham B.H. et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. Blood 2022;139(2):256–80. DOI: 10.1182/blood.2021013338
 134. Diamond E.L., Subbiah V., Lockhart A.C. et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim–Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. JAMA Oncol 2018;4(3):384–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5029
 135. Латышев В.Д., Чавынчак Р.Д., Авербух О.М. и др. Терапия траметинибом при гистиоцитозе из клеток Лангерганса и болезни Эрджейма–Честера у взрослых. Материалы VI конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология 2022;67(S1):50. Latyshev V.D., Chavynchak R.D., Averbukh O.M. et al. Trametinib therapy for Langerhans cell histiocytosis and Erdheim–Chester disease in adults. Materials of the VI Congress of Hematologists of Russia. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2022;67(S1):50. (In Russ.).
 136. Hazim A.Z., Ruan G.J., Ravindran A. et al. Efficacy of BRAF-Inhibitor therapy in BRAF^{V600E}-mutated adult Langerhans cell histiocytosis. Oncologist 2020;25(12):1001–4. DOI: 10.1002/onco.13541
 137. Morrison S., Gray A., Greiling T.M. Improvement of primary vulvar Langerhans cell histiocytosis with lenalidomide. Int J Womens Dermatol 2021;7(5Part B):838–40. DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.09.010
 138. Lair G., Marie I., Cailleux N. et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte: localisations cutanéomuqueuses régressives après traitement par thalidomide [Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide (In French)]. Rev Med Interne 1998;19(3):196–8. DOI: 10.1016/s0248-8663(97)80720-5
 139. Alioua Z., Hjira N., Oumakhir S. et al. Efficacité du thalidomide dans le traitement de l'histiocytose langerhansienne multisystémique de l'adulte: à propos d'une observation [Thalidomide in adult multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report (In French)]. Rev Med Interne 2006;27(8):633–6. DOI: 10.1016/j.revmed.2006.01.022
 140. Jacobsen E., Redd R., Nicotra A. et al. A phase II trial of lenalidomide in adults with histiocyte disorders. Pediatric Blood Cancer 2017;64:S14–5. DOI: 10.1002/pbc.26770
 141. Da Costa C.E., Annels N.E., Faaij C.M. et al. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. J Exp Med 2005;201(5):687–93. DOI: 10.1084/jem.20041785
 142. Chellapandian D., Makras P., Katsas G. et al. Bisphosphonates in Langerhans cell histiocytosis: an international retrospective case series. Mediterr J Hematol Infect Dis 2016;8(1):e2016033. DOI: 10.4084/MJHID.2016.033
 143. Montella L., Merola C., Merola G. et al. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Metab 2009;27(1):110–3. DOI: 10.1007/s00774-008-0001-2
 144. Makras P., Tsoi M., Anastasilakis A.D. et al. Denosumab for the treatment of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. Metabolism 2017;69:107–11. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.004
 145. Arenzana-Seisdedos F., Barbey S., Virelizier J.L. et al. Histiocytosis X. Purified (T6+) cells from bone granuloma produce interleukin 1 and prostaglandin E2 in culture. J Clin Invest 1986;77(1):326–9. DOI: 10.1172/JCI112296
 146. De Benedittis D., Mohamed S., Rizzo L. et al. Indomethacin is an effective treatment in adults and children with bone Langerhans cell histiocytosis (LCH). Br J Haematol 2020;191(5):e109–13. DOI: 10.1111/bjh.17067

Благодарность

Авторы благодарят заведующего отделением компьютерной томографии АО «Кардиоклиника», врача лучевой диагностики Евгения Петровича Бурлаченко за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment

The authors would like to thank Evgeniy Petrovich Burlachenko, head of the Computed tomography department at JSC "Cardioclinic", for his help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.В. Зинченко, Н.А. Потихонова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.V. Zinchenko, N.A. Potikhonova: concept and design development, data collection, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

А.В. Зинченко / A.V. Zinchenko: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области

С.Г. Захаров, Т.А. Митина, Р.В. Варданян, И.Н. Контиевский, А.П. Фаенко, З.Р. Текеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Раиса Вардановна Варданян raisavardanan@gmail.com

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся антитело-опосредованным разрушением тромбоцитов и нарушением их продукции, которое проявляется изолированной тромбоцитопенией, риском спонтанных кровоизлияний и кровотечениями различной степени тяжести. ИТП – орфанное гематологическое заболевание с частотой встречаемости 1–4 случая на 100 тыс. населения. В современной литературе выделяют первичную и вторичную иммунную тромбоцитопению. Первичная иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения. Для его верификации необходим определенный диагностический поиск.

Цель исследования – оценка клинических характеристик, эффективности проводимой терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом первичной иммунной тромбоцитопении в Московской области.

Материалы и методы. Проанализированы данные более 2400 амбулаторных карт пациентов с диагнозом тромбоцитопении (за период с 2010 по 2022 г.). Из них в регистр ИТП Московской области вошли более 400 подтвержденных клинических случаев различных форм заболевания. Все пациенты проживают в Московской области, получают лечение и наблюдаются в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Результаты. В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдаются 415 пациентов с верифицированным диагнозом ИТП (121 (29 %) мужчина, 294 (71 %) женщины). У 69,8 % ($n = 290$) пациентов на момент манифестации заболевания был зафиксирован геморрагический синдром. В качестве 1-й линии терапии 92,8 % ($n = 385$) пациентов получали глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон). Во 2-й линии 82 % ($n = 340$) пациентов рекомендована терапия агонистами тромбопозитиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Опциями 3-й линии явились монотерапия ритуксимабом, спленэктомия, внутривенный иммуноглобулин. Спленэктомия была выполнена 3,37 % ($n = 14$) пациентов с ИТП.

Заключение. При анализе данных регистра наблюдается наибольшая эффективность агонистов тромбопозитиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) – частота объективного ответа составляет 84,1 %.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, элтромбопаг, геморрагический синдром, тромбоцитопения

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Варданян Р.В. и др. Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области. Онкогематология 2022;17(4):33–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-33-37

Management of patients with immune thrombocytopenia in the Moscow region

S.G. Zakharov, T.A. Mitina, R.V. Vardanyan, I.N. Kontievskiy, A.P. Faenko, Z.R. Tekeeva

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Raisa Vartanovna Vardanyan raisavardanan@gmail.com

Background. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by antibody-mediated platelets destruction and impairment of their production, which manifests itself as: isolated thrombocytopenia, risk of spontaneous hemorrhage and bleeding of varying severity. ITP is a hematological, orphan disease with an incidence of 1–4 cases per 100,000 population. In modern literature, primary and secondary immune thrombocytopenias are distinguished. Primary immune thrombocytopenia is a diagnosis of exclusion. To verify it, a certain diagnostic search is required.

Aim. To evaluate clinical characteristics and treatment efficacy in patients with a confirmed primary immune thrombocytopenia in the Moscow region.

Materials and methods. This article presents the results of an analysis of more than 2,400 outpatient records of patients diagnosed with thrombocytopenia (for the period from 2010 to 2022). Of these, about 400 confirmed clinical cases of various ITP forms were included in the ITP registry of the Moscow Region. All patients live in the Moscow region, receive treatment and are observed at the Center for Orphan Diseases of the M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute.

Results. There are 415 patients with a verified diagnosis of ITP in the register of the Moscow Region Center for Orphan Diseases of the M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (71 % ($n = 294$) are female). In 69.8 % ($n = 290$) of patients at the time of disease manifestation, hemorrhagic syndrome was recorded. As a first-line therapy, 92.8 % ($n = 385$) of patients received corticosteroids (prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone), in the second-line therapy, 82 % ($n = 340$) of patients were recommended therapy with thrombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag). The options for third-line therapy in patients with ITP are rituximab monotherapy, splenectomy, and intravenous immunoglobulin. Splenectomy was performed in 3.37 % ($n = 14$) of patients.

Conclusion. When evaluating this register, the highest efficiency of thrombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag) is observed – 84.1 % of the objective response.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, romiplostim, eltrombopag, hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Vardanyan R.V. et al. Management of patients with immune thrombocytopenia in the Moscow region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):33–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-33-37

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и часто наличием геморрагического синдрома различной степени выраженности. При ИТП отсутствуют другие причины или нарушения, которые могут сопровождаться снижением количества тромбоцитов [1, 2]. ИТП – орфанное гематологическое заболевание с частотой встречаемости 1–4 случая на 100 тыс. населения. Этиологический фактор до сих пор неизвестен.

Патогенетический механизм развития данной патологии представляет собой многоступенчатый циклический иммунный процесс, в котором принимают участие В-лимфоциты, Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, цитокины [3]. Данная иммунная реакция обусловлена выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией. Как уже было сказано, иммунная система вырабатывает антитела против собственных антигенов. Данный процесс реализуется через выработку иммуноглобулинов G к гликопротеинам мембраны тромбоцитов, в основном к гликопротеинам IIb/IIIa, реже к гликопротеинам Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI, и формированием комплекса антиген–антитело, фиксирующегося своим FАВ-фрагментом к тромбоциту, а Fс-фрагментом иммуноглобулина – к Fс-рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Поскольку мегакариоциты экспрессируют гликопротеины IIb/IIIa, Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген–антитело идет путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, также антитела способствуют активации апоптоза тромбоцитов (запрограммированная клеточная гибель), т.е. гибель тромбоцитов идет не только по макрофагальному пути, но и реализуется через систему апоптоза. Помимо

антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов, дисбаланс Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, подтипов цитотоксических CD8⁺-клеток и регуляторных Т-лимфоцитов, цитокинов [4, 5].

В современной литературе выделяют такое понятие, как вторичная иммунная тромбоцитопения, которая является симптомом других заболеваний (системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др.). По последним данным, доля первичной тромбоцитопении составляет 80 %, вторичной тромбоцитопении – 20 % [6–8].

Клиническая картина первичной иммунной тромбоцитопении представлена геморрагическим синдромом, а именно петехиальным типом кровоточивости.

Современная классификация выделяет 3 формы ИТП в зависимости от течения:

- впервые выявленная (длительностью до 3 мес);
- персистирующая (от 3 до 12 мес);
- хроническая (более 12 мес) [2].

Диагностика иммунной тромбоцитопении

Первичная иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения. Для его верификации необходим определенный диагностический поиск.

Диагноз ИТП устанавливают при выполнении следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальный размер селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;

- наличие тромбоцит-ассоциированных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП) [9].

Лечение иммунной тромбоцитопении

На сегодняшний день в лечении первичной иммунной тромбоцитопении выделяют 3 линии. Несмотря на существующие клинические рекомендации и разнообразие терапевтических опций, решение в выборе дальнейшей тактики лечения зависит от профессионального мнения врача-гематолога и клинических особенностей пациента.

При современных методах терапии ИТП неизлечима, но возможно достижение ремиссии различной длительности [10].

Основная цель терапии — достижение безопасного, купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов и обеспечение хорошего качества жизни больных.

Терапия 1-й линии ИТП имеет преимущественно иммуносупрессивное действие и направлена на снижение синтеза антитромбоцитарных антител, угнетение фагоцитоза в селезенке, печени и костном мозге [11].

Терапия 1-й линии представлена глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) и внутривенным иммуноглобулином. Терапия 2-й линии — спленэктомия, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Терапия 3-й линии включает ритуксимаб и другие иммуносупрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, винкристин, винбластин, даназол и др.); индивидуальные методы лечения применяются только при рефрактерных формах заболевания.

При безопасном уровне тромбоцитов (>30 тыс.) и отсутствии геморрагического синдрома I степени терапия не проводится [12].

Цель исследования — оценка клинических характеристик, эффективности проводимой терапии у пациентов с ИТП в Московской области.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2022 г. были проанализированы данные более 2400 амбулаторных карт пациентов с диагнозом тромбоцитопении, из них в регистр ИТП Московской области вошли более 400 подтвержденных клинических случаев различных форм ИТП. Все пациенты проживают в Московской области, получают лечение и наблюдаются в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Выделяли следующие критерии ответа:

- полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости);
- ответ (количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ или двукратное их повышение от начального уровня при отсутствии кровоточивости);

- отсутствие ответа (количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, или менее чем двукратное их повышение от начального уровня, или наличие кровоточивости).

Результаты

По данным регистра Московской области, на сегодняшний день в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдаются 415 пациентов с ИТП (впервые выявленная форма): 121 (29 %) мужчина и 294 (71 %) женщины. Медиана возраста составляет 50 (18–81) лет. Медиана наименьшего количества тромбоцитов на момент включения в регистр Московской области составляла $18 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}-Q_{75}$ $9-32 \times 10^9/\text{л}$; 95 % доверительный интервал $21,89-26,88 \times 10^9/\text{л}$).

На момент включения в регистр у 290 (69,8 %) пациентов зафиксирован геморрагический синдром, у 125 (30,1 %) пациентов он отсутствовал. Время наблюдения за пациентами составило от нескольких недель до 14 лет.

В качестве терапии 1-й линии 92,8 % ($n = 385$) пациентов получали глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), 1,4 % ($n = 6$) больных — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) в связи с наличием противопоказаний для применения глюкокортикостероидов или внутривенного иммуноглобулина, 4,1 % ($n = 17$) пациентов выполнена спленэктомия (по данным анамнеза), 1,7 % ($n = 7$) получали монотерапию ритуксимабом.

Во 2-й линии терапии 340 пациентов получали лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Монотерапию ритуксимабом в 3-й линии терапии получали 7 пациентов, 14 больным выполнена спленэктомия.

После 1-й линии терапии в 19,5 % случаев зафиксировано отсутствие ответа, в 31,2 % — ответ, полный ответ достигнут у 49,3 % пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Ответ на 1-ю линию терапии глюкокортикостероидами

Table 1. Response to 1st line glucocorticosteroid therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	75	19,5
Ответ Response	120	31,2
Полный ответ Complete response	190	49,3

После 2-й линии терапии полный ответ достигнут у 69,7 % больных, ответ — у 14,4 %, отсутствие ответа отмечено в 15,9 % случаев (табл. 2).

При оценке эффективности 3-й линии терапии ритуксимабом полный ответ зафиксирован у 85,7 % пациентов, отсутствие ответа — у 14,3 % (табл. 3).

После спленэктомии полный ответ был достигнут у 35,8 % пациентов, ответ — у 14,2 %, отсутствие ответа зарегистрировано у 50,0 %. Частота рецидива после спленэктомии составила 36,8 % ($n = 7$) (табл. 4).

Таблица 2. Ответ на 2-ю линию терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов

Table 2. Response to 2nd line thrombopoietin receptor agonist therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	54	15,9
Ответ Response	49	14,4
Полный ответ Complete response	237	69,7

Таблица 3. Ответ на лекарственную терапию ритуксимабом

Table 3. Response to rituximab therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	1	14,3
Полный ответ Complete response	6	85,7

Обсуждение

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований, проведенных в других центрах России и за рубежом. Эффективность терапии глюкокортикостероидами составляет 80,5 % ($n = 310$) что, несомненно, делает эту группу препаратов в качестве 1-й линии наиболее эффективными и доступными при лечении ИТП.

При оценке эффективности агонистов тромбопоэтиновых рецепторов ответ составил 84,1 % ($n = 286$), что демонстрирует высокую эффективность терапии 2-й линии данной группы препаратов.

Относительно 3-й линии терапии ритуксимабом обращает на себя внимание хорошая эффективность у 6 (85,7 %) больных, но ограничение в применении, которое связано с назначением препаратов офф-лейбл,

Таблица 4. Ответ на спленэктомию

Table 4. Response to splenectomy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	7	50,0
Ответ Response	2	14,2
Полный ответ Complete response	5	35,8

быстрыми рецидивами после проведения данной программы и необходимостью продолжения лечения препаратами других групп.

Применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов является эффективным и безопасным видом терапии, который позволяет избежать назначения длительной гормонотерапии, выполнения спленэктомии или отодвинуть спленэктомию на более поздние сроки, а в большинстве случаев — добиться продолжительного тромбоцитарного ответа или дождаться отсроченной ремиссии.

Заключение

Назначение глюкокортикостероидов в 1-й линии терапии, агонистов тромбопоэтиновых рецепторов во 2-й линии и ритуксимаба в 3-й линии — «золотой стандарт» лечения ИТП, которого мы придерживаемся в нашем центре, что доказывают результаты проведенного исследования эффективности лечения пациентов с ИТП в Московской области. Однако вопросы, касающиеся определения показаний к началу лечения, режимов дозирования, критериев эффективности, длительности применения и сроков прекращения терапии, а также их безопасности остаются актуальными и дискуссионными.

Тем не менее при анализе данных регистра отмечается наибольшая эффективность агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) — частота объективного ответа составляет 84,1 % ($n = 286$). Назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в 1-й линии терапии требует уточнения по результатам дальнейших наблюдений и получения соответствующего опыта.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Onisăi M., Vlădăreanu A.M., Spînu A. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. *Rom J Intern Med* 2019;57(4):273–83. DOI: 10.2478/rjim-2019-0014
2. George J.N. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current issues for pathogenesis, diagnosis, and management in children and adults. *Curr Hematol Rep* 2003;2(5):381–7.
3. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
4. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270
5. Stevens W., Koene H., Zwaginga J.J. et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64(10):356–63.
6. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;26;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
7. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270
8. Зотова И.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестник гематологии* 2017;13(4):48–64. Zotova I.I., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2017;13(4):48–64. (In Russ.).
9. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
10. Schulze H., Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96(12):1739–41. DOI: 10.3324/Haematol.2011.055830
11. Gudbrandsdottir S., Sverre Birgens H., Frederiksen H. et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(11):1976–81. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455691
12. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270

Вклад авторов

С.Г. Захаров, Р.В. Варданыан: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;

Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

И.Н. Контневский: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

А.П. Фаенко: анализ и интерпретация данных;

З.Р. Текеева: подготовка рукописи.

Authors' contributions

S.G. Zakharov, R.V. Vardanyan: concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, article writing;

T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;

I.N. Kontnevskiy: data collection, data analysis and interpretation;

A.P. Faenko: data analysis and interpretation;

Z.R. Tekeeva: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Р.В. Варданыан / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

И.Н. Контневский / I.N. Kontnevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>

З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол № 6 от 12.05.2022.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. Protocol No. 6 dated 12.05.2022.

Статья поступила: 05.06.2022. **Принята к публикации:** 22.08.2022.

Article submitted: 05.06.2022. **Accepted for publication:** 22.08.2022.

Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов BCL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера)

О.А. Рукавицын¹, В.П. Поп¹, М.В. Дрозд¹, Ю.Е. Рябухина²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Олег Анатольевич Рукавицын ngc@list.ru

Благодаря пониманию молекулярно-биологических основ патогенеза хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и распределению больных в группы риска к настоящему времени достигнуты значительные успехи в лечении, а появление новых таргетных лекарственных препаратов с различным механизмом действия (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы BCL-2, ингибиторы PI3K) позволило значительно улучшить прогноз пациентов с ХЛЛ высокого риска. В ряде случаев у больных ХЛЛ нодулярный компонент опухоли может измениться на более агрессивный подтип лимфомы (чаще диффузную В-крупноклеточную) с сохранением мелкоклеточного лейкоэмического компонента с фенотипом ХЛЛ (синдром Рихтера), отличающийся, как правило, быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом в целом. Вопрос эффективности терапии пациентов с синдромом Рихтера до сих пор остается нерешенным. Результаты клинических испытаний новых лекарственных агентов нередко противоречивы и пока не могут быть рекомендованы для рутинного использования в клинической практике. Небольшая частота встречаемости синдрома Рихтера, отсутствие единого взгляда на патогенез и подходы к терапии делают поиск эффективных лекарственных препаратов актуальной задачей, поэтому каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Представлено клиническое наблюдение пациента с ХЛЛ неблагоприятного молекулярно-цитогенетического риска с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). Совместное применение ингибиторов BCL-2 (венетоклакс) и PI3K (дувелисиб) привело к достижению частичной ремиссии с дальнейшим, постепенно нарастающим положительным противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, неблагоприятный прогноз, синдром Рихтера, венетоклакс, дувелисиб

Для цитирования: Рукавицын О.А., Поп В.П., Дрозд М.В., Рябухина Ю.Е. Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов BCL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). Онкогематология 2022;17(4):38–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-38-47

A clinical case of the effective combined use of BCL-2 and PI3K inhibitors in the treatment of a patient with an unfavorable chronic lymphocytic leukemia with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome)

O.A. Rukavitsyn¹, V.P. Pop¹, M.V. Drozd¹, Yu.E. Ryabukhina²

¹Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;

²Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Oleg Anatol'evich Rukavitsyn ngc@list.ru

Understanding the molecular biological basis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) pathogenesis and stratification of patients into risk groups has now led to significant advances in treatment. New targeted drugs with different mechanisms of action (Bruton's tyrosine kinase inhibitors, BCL-2 inhibitors, PI3K inhibitors) have significantly improved the prognosis of high-risk CLL patients. In some CLL cases the nodular tumor component can change to a more aggressive subtype of lymphoma (often diffuse large B-cell) with preservation of the small-cell leukemic component with the CLL phenotype (Richter's syndrome), usually characterized by rapid progression and poor prognosis. The issue of treatment efficacy in patients with Richter's syndrome still remains unresolved. The results of new drugs clinical trials are often contradictory and cannot yet be recommended for routine use in clinical practice. The low incidence of Richter's syndrome, the lack of a unified view of the pathogenesis and therapy approaches make the search for effective drugs an urgent task, so each clinical observation is of undoubted interest.

A clinical case of CLL patient with unfavorable molecular cytogenetic risk and transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome) is presented. The combined use of BCL-2 inhibitors (venetoclax) and PI3K (duvelisib) led to the achievement of partial remission followed by a gradual increase in the positive antitumor effect.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, poor prognosis, Richter's syndrome, venetoclax, duvelisib

For citation: Rukavitsyn O.A., Pop V.P., Drozd M.V., Ryabukhina Yu.E. A clinical case of the effective combined use of BCL-2 and PI3K inhibitors in the treatment of a patient with an unfavorable chronic lymphocytic leukemia with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4): 38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-38-47

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухоль из малых В-лимфоцитов, которая характеризуется пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях. ХЛЛ развивается преимущественно у лиц старше 60–65 лет и имеет гетерогенное течение.

Известно, что ведущую роль в патогенезе ХЛЛ играют генетические аномалии, которые могут служить прогностическими факторами и свидетельствовать о клиническом течении и ответе на противоопухолевую лекарственную терапию. В зависимости от биологии опухоли продолжительность жизни пациента после установления диагноза ХЛЛ варьирует от нескольких месяцев до нескольких десятилетий.

Генетические нарушения выявляют более чем у 80 % пациентов с ХЛЛ. Наиболее распространены из них делеции 13q14 (в 40–60 % случаев), 11q (15–20 %), 17q (10 %), трисомия хромосомы 12 [1–3].

Особую группу представляют собой пациенты с делецией 17p или мутациями гена *TP53*, которая характеризуется рефрактерностью к стандартной терапии и плохим прогнозом [4].

Важную роль в патогенезе ХЛЛ и дальнейшем прогнозе заболевания играют гены вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV). Примерно 50 % случаев ХЛЛ характеризуются наличием признаков соматической гипермутации в IGHV. Такие наблюдения формируют группу пациентов с относительно индолентным и химиочувствительным течением заболевания. Немутированный статус ассоциируется с более коротким ответом на терапию [5, 6].

Благодаря пониманию молекулярно-биологических основ патогенеза ХЛЛ и распределению больных в группы риска к настоящему времени достигнуты значительные успехи в лечении. Наличие неблагопри-

ятных цитогенетических факторов, пожилой возраст больных, сопутствующие заболевания и низкая частота выживаемости без прогрессирования способствовали поиску новых персонализированных подходов к терапии таких пациентов. Появление новых таргетных лекарственных препаратов с различным механизмом действия (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы BCL-2, а также ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)) позволило значительно улучшить прогноз больных ХЛЛ высокого риска.

По данным литературы, у 2–10 % пациентов с ХЛЛ нодулярный компонент опухоли может измениться на более агрессивный подтип лимфомы с сохранением мелкоклеточного лейкоэмического компонента с фенотипом ХЛЛ. Такая трансформация называется синдромом Рихтера (СР) [7, 8]. Некоторые авторы считают, что СР чаще развивается у молодых пациентов с ХЛЛ. Так, в исследовании, включившем 1011 больных ХЛЛ, общая частота СР составила 2,2 %, при этом у пациентов моложе 55 лет он встречался в 5 раз чаще, чем у больных старших возрастных групп: 5,9 и 1,2 % соответственно [9].

В большинстве случаев СР имеет агрессивное клиническое течение, проявляющееся прогрессирующей лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, вовлечением экстранодальных зон поражения (органов желудочно-кишечного тракта, кожи, костей, легких, головного мозга) [8, 10, 11]. Наиболее часто (90–95 % случаев) СР морфологически подразумевает трансформацию ХЛЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), реже (0,5–10 %) — в лимфому Ходжкина (ЛХ), менее чем в 1 % наблюдений развивается плазмобластная лимфома [7, 12–14].

По данным разных исследователей, одной из причин трансформации ХЛЛ в ДВККЛ могут быть вирусные инфекции. В частности, вирус Эпштейна–Барр,

блокируя пути апоптоза путем повышения экспрессии белка BCL-2, вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, которая, в свою очередь, способствует появлению генных aberrаций. У больных с СР, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, отмечаются особенно быстрое течение и резистентность к проводимой терапии [15]. В других работах показано, что в подавляющем большинстве случаев клетки СР с признаками ДВККЛ не содержат вирусного генома. Так, в исследовании D. Rossi и соавт. только у 5 из 85 пациентов с СР был выявлен вирус Эпштейна–Барр [16].

Определение клональной связи ХЛЛ и СР с признаками ДВККЛ основано на исследовании генов иммуноглобулинов (статус IGHV). Установлено, что большинство случаев СР с признаками ДВККЛ (78–80 %) клонально связаны с предшествующим ХЛЛ, представляя собой истинную трансформацию того же клонна. При этом перестройки генов иммуноглобулинов отсутствуют. Примерно в 20–22 % наблюдений выявляют такие реаранжировки, и они не совпадают с исходным клоном ХЛЛ. В этих случаях ДВККЛ клонально не связана с ХЛЛ [16, 17–20].

В ряде работ показано, что медиана общей выживаемости пациентов с ДВККЛ, клонально не связанной с ХЛЛ, значительно больше по сравнению с таковой у больных, у которых СР с признаками ДВККЛ клонально связан с предшествующим ХЛЛ, – 65 и 12 мес соответственно [16, 21, 22].

Большое значение в молекулярном патогенезе клонально связанного СР с признаками ДВККЛ имеют гены *TP53*, *NOTCH1*, *c-MYC* [18, 23]. Белок, кодируемый геном *TP53*, играет ключевую роль в остановке клеточного цикла, репарации ДНК, апоптозе. Мутации *TP53* приводят к нарушению структуры и функции белка p53, вследствие чего развивается рефрактерность лимфоидной опухоли к проводимой лекарственной терапии. При клонально связанном СР с признаками ДВККЛ мутации и делеции *TP53* выявляются в 60–80 % случаев, а при клонально не связанном СР – только в 20 % наблюдений [8, 16, 24].

Сигнальный путь *c-MYC* у больных с клонально связанным СР с признаками ДВККЛ нарушен, по разным данным, в 40–70 % наблюдений. Это происходит за счет структурных изменений гена *MYC*, мутаций его регулятора, а также мутаций транс-регуляторного фактора *MYC* – *NOTCH1*. Такими изменениями, приобретаемыми в процессе трансформации, объясняют агрессивное течение клонально связанного СР с признаками ДВККЛ [18, 25, 26]. По результатам ряда исследований показано, что риск развития СР с признаками ДВККЛ значительно повышается у пациентов с ХЛЛ с мутациями *NOTCH1* и составляет 40 %, в то время как в случае выявления *NOTCH1* «дикого» типа – 4 % [27].

Наряду с тем, что возможности в лечении больных с ХЛЛ значительно увеличились с появлением новых таргетных препаратов, для пациентов с СР вопрос эф-

фективности терапии до сих пор остается до конца не решенным. Результаты клинических испытаний этих лекарственных агентов в терапии больных с СР зачастую противоречивы, поэтому они пока не могут быть рекомендованы для рутинного использования в клинической практике.

Небольшая частота выявления СР, отсутствие единого взгляда на патогенез и подходы к терапии делают поиск эффективных лекарственных препаратов актуальной задачей, поэтому каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Клинический случай

Пациент С., 44 лет, обратился за консультацией к гематологу в октябре 2019 г. с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов в размерах и ночную потливость.

В клиническом анализе крови обращало внимание повышение количества лейкоцитов до $55 \times 10^9/\text{л}$, количество лимфоцитов – 80 %, тромбоцитов – $154 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина – 120 г/л. В связи с наличием лимфоцитоза (рис. 1) пациенту было выполнено иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии (рис. 2–7), на основании которого установлен диагноз В-клеточного ХЛЛ.

При последующем цитологическом исследовании костного мозга: клеточность пунктата снижена. Количество клеток лимфоидного ряда увеличено до 79 %, пролимфоциты единичные. Гранулоцитарный и эритроидный ростки угнетены. Число мегакариоцитов снижено.

Иммунофенотип идентичен иммунофенотипу периферической крови и характерен для В-клеточного ХЛЛ.

Материал костного мозга также был направлен на молекулярно-цитогенетическое исследование, по результатам которого в 20 % клеток выявлен комплексный кариотип, включающий делецию длинного плеча

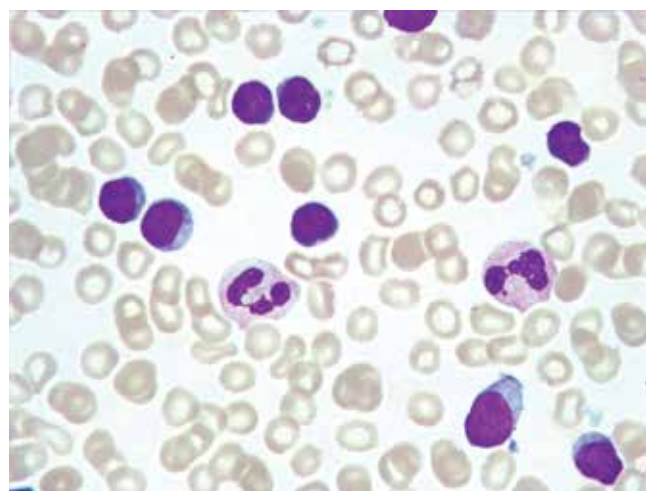


Рис. 1. В-клеточный хронический лимфолейкоз. Периферическая кровь. Лимфоцитоз (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$)

Fig. 1. B-cell chronic lymphocytic leukemia. Peripheral blood. Lymphocytosis (Romanovsky–Giemsa stain, $\times 1000$)

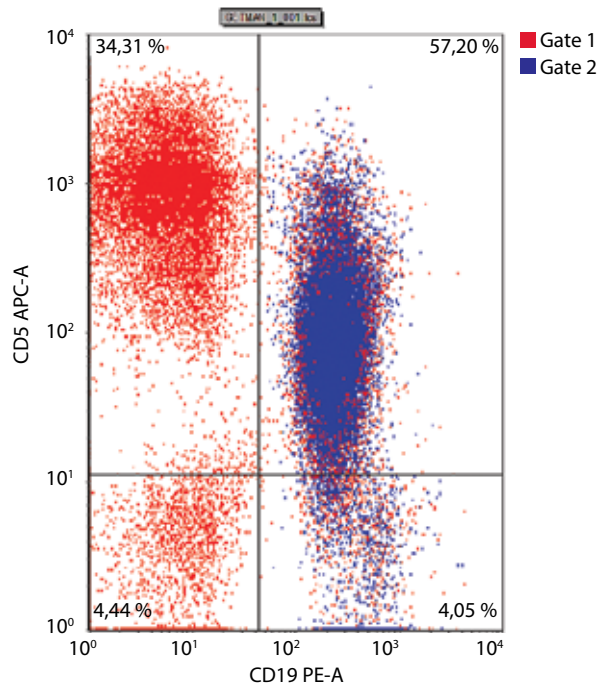


Рис. 2. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD19$; ось ординат – экспрессия маркера $CD5$

Fig. 2. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD19$ expression; y-axis – $CD5$ expression

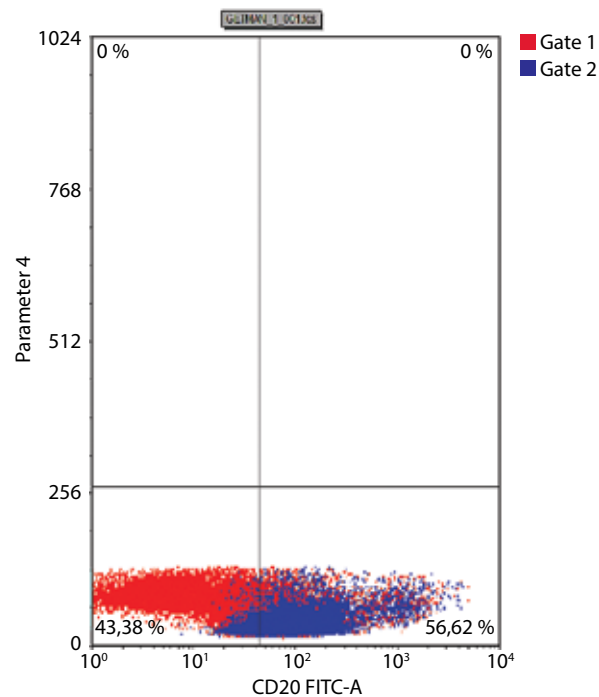


Рис. 3. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD20$

Fig. 3. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD20$ expression

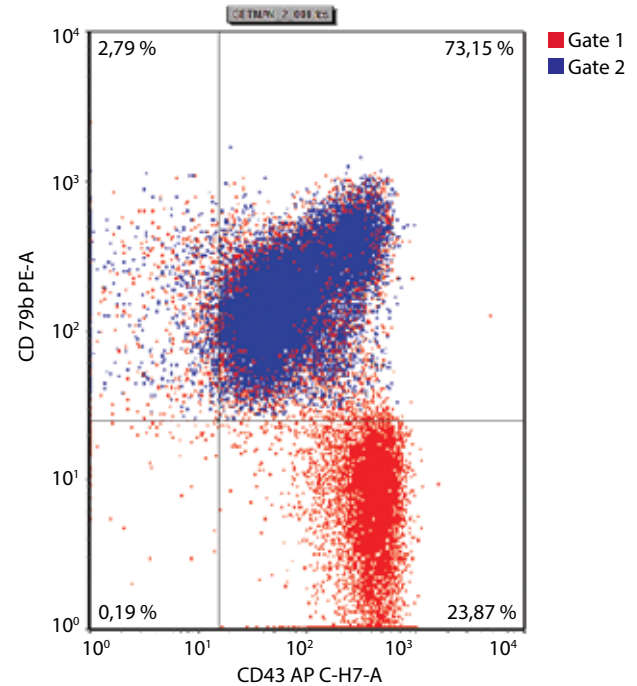


Рис. 4. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD43$; ось ординат – экспрессия маркера $CD79b$

Fig. 4. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD43$ expression; y-axis – $CD79b$ expression

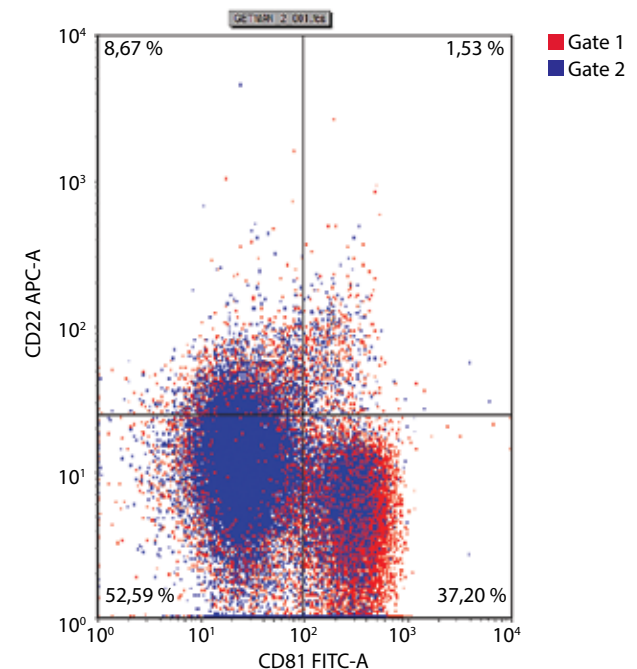


Рис. 5. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD81$; ось ординат – экспрессия маркера $CD22$

Fig. 5. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD81$ expression; y-axis – $CD22$ expression

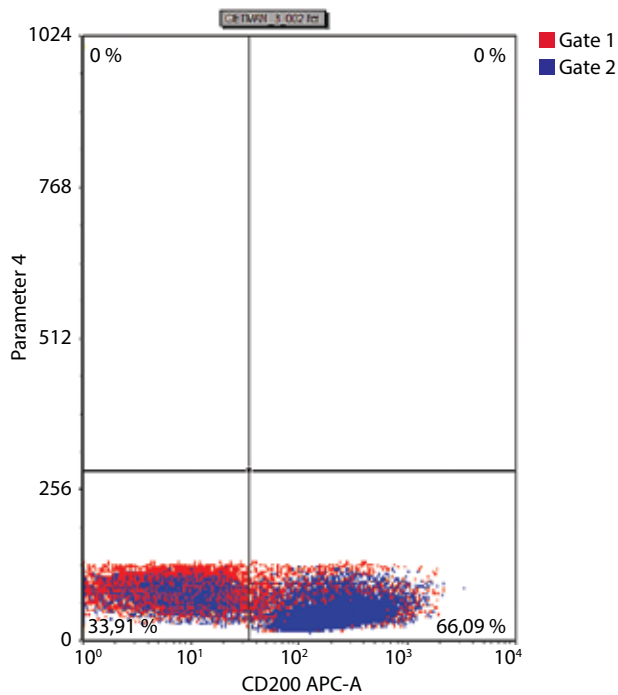


Рис. 6. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/+}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс — экспрессия маркера CD200

Fig. 6. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/+}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the CD200 expression

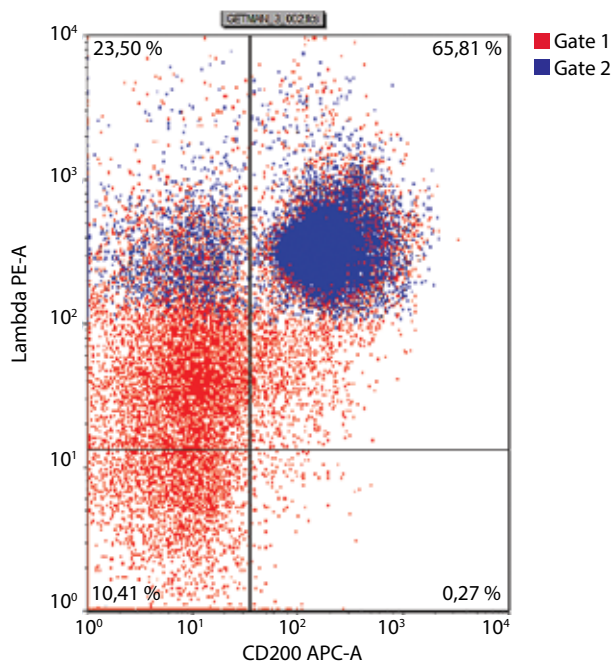


Рис. 7. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/+}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс — экспрессия маркера CD200; ось ординат — экспрессия иммуноглобулина λ -типа ($Ig\lambda$)

Fig. 7. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/+}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the CD200 expression; y-axis — expression of λ -type immunoglobulin ($Ig\lambda$)

хромосомы 11, вероятно с делецией локуса гена *ATM* ($11q22.3$):44, XY, *der(3)add(q28-29)*, *der(8)add(p23)*, *der(9)*, *der(11)add(q24-25)*, *del(11)(q22)*, -14, -17, +*mar der(14)t(14;17)(p10;p13)[4]/46, XY[16]*. В 82 % ядер клеток крови выявлена делеция локуса *ATM* ($11q22.3$), в 82 % ядер — делеция варибельного участка локуса гена *IgH*.

При исследовании мутационного статуса обнаружено, что гены иммуноглобулинов (*IGHV*) не подвергались соматической гипермутации: гомология с герминальным геном варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов составляет не менее 98 %.

По данным ультразвукового исследования выявлены множественные увеличенные лимфатические узлы на шее справа размером до 26×7 мм, слева — до 30×10 мм, в подмышечных областях справа — 36×17 мм, слева — 33×15 мм, в паховой области справа — до 20×11 мм, слева — 34×7 мм, увеличение забрюшинных лимфатических узлов до 25 мм. Размер селезенки в пределах нормальных значений.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой получены данные о наличии активной специфической ткани с преимущественно низкоинтенсивным накоплением радиофармацевтического препарата во множественных гиперплазированных периферических лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы и забрюшинных лимфатических узлах, размером от 20 до 40 мм; об увеличении селезенки.

Больному была выполнена биопсия шейного лимфатического узла с последующим гистологическим (рис. 8) и иммуногистохимическим (рис. 9, 10) исследованиями,



Рис. 8. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Лимфатический узел со стертым рисунком строения за счет диффузного пролиферата из малых и среднего размера лимфоцитов с неразличимой цитоплазмой и монотормными ядрами с глыбчатым хроматином. Обнаруживаются плохо визуализируемые бледные нодулы с нечеткими контурами за счет клеток с более развитой цитоплазмой

Fig. 8. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). A lymph node with an erased structure pattern due to a diffuse proliferates of small and medium-sized lymphocytes with an indistinguishable cytoplasm and monomorphic nuclei with clumpy chromatin. Poorly visualized pale nodules with fuzzy contours due to cells with a more developed cytoplasm are found



Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Диффузная гетерогенная экспрессия CD20
Fig. 9. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). Diffuse heterogeneous CD20 expression

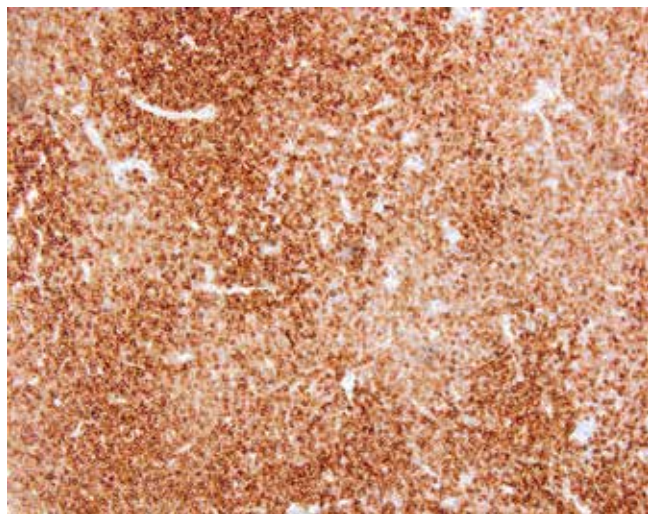


Рис. 10. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Диффузная гетерогенная экспрессия CD23
Fig. 10. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). Diffuse heterogeneous CD23 expression

установлен диагноз лимфоцитарной лимфомы/*В*-клеточного ХЛЛ.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования верифицирован диагноз: ХЛЛ с поражением шейно-надключичных, подмышечных, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки; стадия *В* по классификации *Binet*; неблагоприятный прогноз.

Согласно критериям, предложенным в 2018 г. Международной рабочей группой по ХЛЛ (*IWCLL*), были определены показания к началу специфической противоопухолевой лекарственной терапии. Больному с ноября 2019 г. по январь 2020 г. было проведено 3 курса терапии в режиме *R-FC* (ритуксимаб 800 мг внутривенно в 0-й день, циклофосфан 500 мг внутривенно с 1-го по 3-й дни, флу-дарабин 50 мг внутривенно с 1-го по 3-й дни).

В целях оценки эффективности проводимого лечения пациенту была выполнена компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, по результатам которой выявлены уменьшение подмышечных и забрюшинных лимфатических узлов в размерах более чем на 50 %, а также уменьшение селезенки. При ультразвуковом исследовании также отмечена положительная динамика в виде уменьшения всех групп периферических лимфатических узлов на 70 % по сравнению с данными в дебюте заболевания.

В клиническом анализе крови — снижение числа лейкоцитов и лимфоцитов до нормальных значений.

На основании результатов проведенного контрольного обследования, согласно критериям *IWCLL*, зафиксирована частичная ремиссия, в связи с чем терапия в режиме *R-FC* была продолжена (до марта 2020 г. пациент получил еще 2 курса) с дальнейшей положительной динамикой в виде уменьшения лимфатических узлов в размерах.

В октябре 2020 г. больной перенес новую коронавирусную инфекцию (*COVID-19*), протекающую с двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения. Объем поражения легочной ткани составил 95 %. Проводилась массивная комплексная терапия (антибактериальная, противовирусная, введение ингибиторов рецептора интерлейкина и глюкокортикостероидов) с положительным эффектом.

При очередном обследовании в декабре 2020 г. в клиническом анализе крови выявлено увеличение количества лейкоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным лимфоцитозом. Отмечено возобновление роста периферических и забрюшинных лимфатических узлов, а также селезенки в размерах.

В связи с признаками прогрессирования ХЛЛ с января 2021 г. пациенту была начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг/сут внутрь. Наряду с уменьшением лимфатических узлов в размерах лечение осложнялось развитием выраженной миелосупрессии, потребовавшей проведения гемозаместительной терапии с дальнейшей редукцией дозы ибрутиниба, а затем и полной отменой препарата.

По данным контрольного обследования в октябре 2021 г., включившего позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, вновь выявлено увеличение всех групп периферических лимфатических узлов в размерах с активным накоплением радиофармацевтического препарата (5 баллов по шкале *Deauville*).

В клиническом анализе крови — нарастание количества лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный лимфоцитоз.

Появились персистирующая фебрильная лихорадка и ночная потливость без явных признаков инфекционного процесса.

В целях исключения трансформации ХЛЛ в ДВКЛ (*CP*) больному в декабре 2021 г. была выполнена повторная эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла с последующим гистологическим (рис. 11, 12) и иммуногистохимическим (рис. 13) исследованиями.

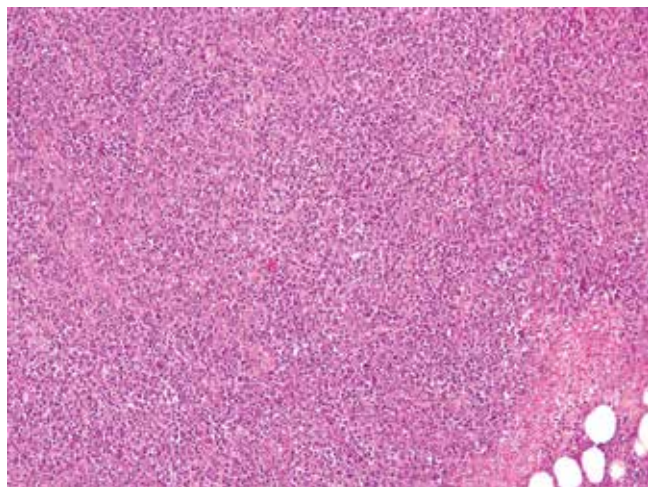


Рис. 11. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Диффузный инфильтрат из крупных лимфоидных клеток

Fig. 11. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). Diffuse infiltrate of large lymphoid cells

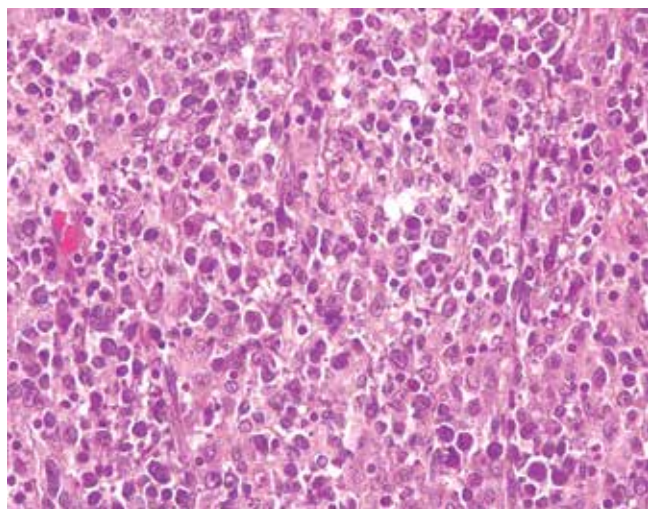


Рис. 12. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Крупные клетки с полиморфными ядрами, по сравнению с окружением из малых лимфоцитов, схожи с иммунобластами и центробластами

Fig. 12. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). Large cells with polymorphic nuclei, compared with the environment of small lymphocytes, are similar to immunoblasts and centroblasts

На основании полученных результатов гистологического и иммуногистохимического исследований диагностирована трансформация ХЛЛ в ДВККЛ – СР.

С учетом неблагоприятного прогноза заболевания, агрессивного течения, а также на основании результатов представленных в литературе клинических исследований больному с декабря 2021 г. была начата терапия венетоклаксом в дозе 100 мг/сут внутрь в сочетании с дувелисибом в дозе 25 мг внутрь 2 раза в сутки. Через 3 нед терапии развился агранулоцитоз, затем присоединились сепсис и пневмония (грибковой и бактериальной этиологии) с абсцессом. Проводилась массивная антибактериальная и противогрибковая терапия.

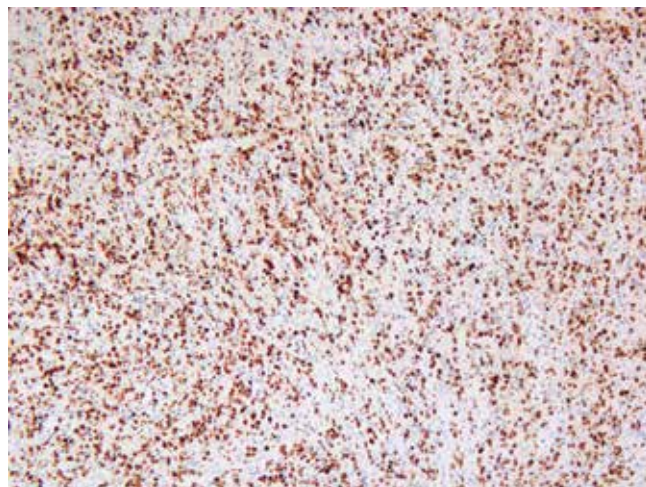


Рис. 13. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 в опухоли

Fig. 13. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). High level of Ki-67 proliferative activity in tumor

После купирования инфекционных осложнений и восстановления гемопоэза пациенту было выполнено контрольное обследование в целях оценки эффективности проводимой терапии венетоклаксом и дувелисибом.

Отмечено уменьшение всех групп периферических лимфатических узлов в размерах более чем на 50 % (максимальный размер 15 $\times$ 25 мм), краниокаудальный размер селезенки менее 13 см. В клиническом анализе крови: количество лейкоцитов 5×10^9 /л, лимфоцитов 20 %, тромбоцитов 180×10^9 /л, концентрация гемоглобина 120 г/л.

По критериям IWCLL зафиксирована частичная ремиссия. Продолжена терапия венетоклаксом в дозе 100 мг/сут внутрь.

При динамическом наблюдении в апреле 2022 г. частичная ремиссия СР сохранялась, отмечено дальнейшее уменьшение лимфатических узлов в размерах. В настоящее время самочувствие больного удовлетворительное, активен. Планируется выполнение очередного контрольного обследования, включая определение минимальной остаточной болезни в костном мозге.

Обсуждение

В течение длительного времени химиоиммунотерапевтические режимы оставались основой лечения пациентов с ХЛЛ. Однако у больных с неблагоприятным молекулярно-цитогенетическим прогнозом успехи в терапии были достигнуты только с появлением новых таргетных агентов, которые в ряде исследований показали значительное превосходство в достижении выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартными режимами химиоиммунотерапии как при первичном лечении, так и при рецидиве или рефрактерном течении ХЛЛ [28–30].

Так, ингибитор BCL-2 венетоклакс показал высокие эффективность, частоту ответа, достижение МОБ-негативного статуса (отсутствие минимальной остаточной болезни) при лечении больных ХЛЛ

с неблагоприятным прогнозом как в 1-й линии, так и при рецидиве или рефрактерном течении ХЛЛ, в монорежиме и в комбинации с иммунными препаратами (ритуксимабом, обинтузумабом) [31–33].

Дувелисиб — ингибитор PI3K, активен преимущественно в отношении ее изоформ PI3K- δ и PI3K- γ , экспрессируемых в нормальных и злокачественных В-клетках. В доклинических исследованиях воздействие дувелисиба приводило к прямой цитотоксичности лейкозных В-клеток и снижению продукции цитокинов, способствующих их выживанию [34].

В исследовании *in vitro* V. Patel и соавт. показали, что ингибирование PI3K- δ и PI3K- γ с помощью дувелисиба подготавливает клетки ХЛЛ к апоптозу, но выживание этих клеток поддерживается сопутствующей усиленной регуляцией BCL-2. Добавление венетоклакса к терапии дувелисибом ингибирует BCL-2 и приводит к более устойчивому апоптозу даже в клетках, культивируемых в условиях, имитирующих микроокружение опухоли [35].

По сравнению с исследованиями пациентов, заболевших ХЛЛ, данные по клиническим наблюдениям больных с трансформацией ХЛЛ в ДВККЛ (СР), немногочисленны, отсутствуют долгосрочные данные о выживаемости. Режимы терапии те же, что рекомендованы для лечения пациентов с ДВККЛ *de novo*, включают химиопрепараты и противоопухолевые агенты с иммунным механизмом действия, а также проведение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Эффективность этих режимов низкая наряду с высокой частотой рецидивов, а применение аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с СР ограничено [9, 36, 37].

В литературе есть только единичные публикации об эффективности терапии венетоклаксом и дувелисибом у больных с СР, основанные на доклинических исследованиях.

Так, несмотря на то что терапия венетоклаксом в монорежиме приводила к достижению длительного

ответа у больных ХЛЛ, клинические испытания по эффективности его применения в монорежиме у пациентов с СР показали только частичный ответ [33, 38].

Однако в исследовании, проведенном A. Iannello и соавт., продемонстрирована доклиническая эффективность венетоклакса в сочетании с дувелисибом в лечении СР. Полученные результаты коррелируют с данными исследования V. Patel и соавт. при использовании этих агентов у пациентов с ХЛЛ во время доклинических исследований [39].

В нашем наблюдении отмечена высокая эффективность (достижение частичной ремиссии с дальнейшей нарастающей положительной динамикой) совместного применения венетоклакса и дувелисиба у больного с СР с неблагоприятным прогнозом и рецидивом после 2 линий терапии, включая ингибитор тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб.

Возможно, это связано с тем, что у пациента СР, клонально связанный с ХЛЛ, поэтому применение данных агентов, которые ранее уже показали свою эффективность в лечении пациентов с ХЛЛ, в нашем случае является оправданным.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и управляемый профиль токсичности совместного применения препаратов с разным механизмом действия (дувелисиба и венетоклакса) у больного с прогностически неблагоприятным СР, которое привело к достижению частичной ремиссии с дальнейшим постепенно нарастающим положительным противоопухолевым эффектом. Однако для оценки долгосрочной выживаемости необходимо проведение дальнейших исследований.

Понимание молекулярной биологии СР может стать более глубоким с увеличением доступности новых доклинических моделей, благодаря чему возможно создание оптимизированного подхода к лечению пациентов с СР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hallek M. Хронический лимфолейкоз. Клиническая онкогематология 2010;3(1):101–2.
Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2010;3(1):101–2. (In Russ.).
2. Захарова А.И., Обухова Т.Н., Лорие Ю.Ю. и др. Цитогенетические нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и их связь с клинко-биологическими особенностями и прогнозом заболевания. Терапевтический архив 2006;78(7):57–62.
Zakharova A.I., Obukhova T.N., Lorie Yu.Yu. et al. Cytogenetic aberrations in chronic B-cell lymphocytic leukemia and their relationship with clinical and biological features and disease prognosis. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2006;78(7):57–62. (In Russ.).
3. Reindl L., Bacher U., Dicker F. et al. Biological and clinical characterization of recurrent 14q deletions in CLL and other mature B-cell neoplasms. Br J Haematol 2010;151(1):25–36.
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08299.x
4. Никитин Е.А., Северина Н.А., Обухова Т.Н. и др. Нарушения гена *TP53* у больных хроническим лимфолейкозом. Клиническая онкогематология 2012;5(4):316–22.
Nikitin E.A., Severina N.A., Obukhova T.N. et al. *TP53* gene aberrations in patients with chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2012;5(4):316–22. (In Russ.).
5. Lin K.I., Tam C.S., Keating M.J. et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. Blood 2009;113(14):3168–71.
DOI: 10.1182/blood-2008-10-184853
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. In: Chronic Lymphocytic Leukemia. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 2018.

7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
8. Rossi D., Spina V., Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood* 2018;131(25):2761–72. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791376
9. Tsimberidou A.M., Keating M.J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103(2):216–28. DOI: 10.1002/cncr.20773
10. Robak E., Gora-Tybor J., Kordek R. et al. Richter syndrome first manifesting as cutaneous B-cell lymphoma clonally distinct from primary B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2005;153(4):833–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06805.x
11. Elnair R., Ellithi M., Kallam A. et al. Outcomes of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an analysis of the SEER database. *Ann Hematol* 2021;100(10):2513–9. DOI: 10.1007/s00277-021-04603-y
12. Parikh S.A., Rabe K.G., Call T.G. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* 2013;162(6):774–82. DOI: 10.1111/bjh.12458
13. Fayad L., Robertson L.E., O'Brien S. et al. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome: experience at a single institution. *Leuk Lymphoma* 1996;23(2–4):333–7. DOI: 10.3109/10428199609054836
14. Marvyn K., Tjønnfjord E.B., Breland U.M., Tjønnfjord G.E. Transformation to plasmablastic lymphoma in CLL upon ibrutinib treatment. *BMJ Case Rep* 2020;13(9):e235816. DOI: 10.1136/bcr-2020-235816
15. Ansell S.M., Li C.Y., Lloyd R.V. et al. Epstein–Barr virus infection in Richter transformation. *Am J Hematol* 1999;60(2):99–104. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199902)60:2<99::aid-ajh3>3.0.co;2-t
16. Rossi D., Spina V., Deambrogi C. et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011;117(12):3391–401. DOI: 10.1182/blood-2010-09-302174
17. Mao Z., Quintanilla-Martinez L., Raffeld M. et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1605–14. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31804bdaf8
18. Fabbri G., Khatibian H., Holmes A.B. et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med* 2013;210(11):2273–88. DOI: 10.1084/jem.20131448
19. Krober A., Seiler T., Benner A. et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(4):1410–6.
20. Cherepakhin V., Bair S.M., Meisenholder G.W., Kipps T.J. Common clonal origin of chronic lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma of Richter syndrome. *Blood* 1993;82(10):3140–7.
21. Abrisqueta P., Delgado J., Alcoceba M. et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). *Br J Haematol* 2020;190(6):854–63. DOI: 10.1111/bjh.16748
22. Condoluci A., Rossi D. Biology and treatment of Richter transformation. *Front Oncol* 2022;12:829983. DOI: 10.3389/fonc.2022.829983
23. Rossi D., Berra E., Cerri M. et al. Aberrant somatic hypermutation in transformation of follicular lymphoma and chronic lymphocytic leucemia to diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2006;91(10):1405–9.
24. Levine A.J., Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009;9(10):749–58. DOI: 10.1038/nrc2723
25. De Paoli L., Cerri M., Monti S. et al. MGA, a suppressor of MYC, is recurrently inactivated in high risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(5):1087–90. DOI: 10.3109/10428194.2012.723706
26. Fabbri G., Holmes A.B., Viganotti M. et al. Common nonmutational *NOTCH1* activation in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(14):E2911–9. DOI: 10.1073/pnas.1702564114
27. Villamor N., Conde L., Martínez-Trillos A. et al. *NOTCH1* mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013;27(5):1100–6. DOI: 10.1038/leu.2012.357
28. Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E. et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381(5):432–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
29. Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A. et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379(26):2517–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836
30. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(12):1107–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976
31. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 murano study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):LBA-2.
32. Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы). *Онкогематология* 2018;13(2):32–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38
33. Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (literature review). *Онкогематология = Oncohematology* 2018;13(2):32–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38
34. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1973–80. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840
35. Balakrishnan K., Peluso M., Fu M. et al. The phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-delta and gamma inhibitor, IPI-145 (Duvelisib), overcomes signals from the PI3K/AKT/S6 pathway and promotes apoptosis in CLL. *Leukemia* 2015;29(9):1811–22. DOI: 10.1038/leu.2015.105
36. Patel V.M., Balakrishnan K., Douglas M. et al. Duvelisib treatment is associated with altered expression of apoptotic regulators that helps in sensitization of chronic lymphocytic leukemia cells to venetoclax (ABT-199). *Leukemia* 2017;31(9):1872–81. DOI: 10.1038/leu.2016.382
37. Langerbeins P., Busch R., Anheier N. et al. Poor efficacy and tolerability of RCHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 2014;89(12):E239–43. DOI: 10.1002/ajh.23841
38. Herrera A.F., Ahn K.W., Litovich C. et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv* 2021;5(18):3528–39. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004865
39. Bouclet F., Calleja A., Dilhuydy M.S. et al. Real-world outcomes following venetoclax therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome: a FILO study of the French compassionate use cohort. *Ann Hematol* 2021;100(4):987–93. DOI: 10.1007/s00277-021-04419-w
40. Iannello A., Vitale N., Coma S. et al. Synergistic efficacy of the dual PI3K-delta/gamma inhibitor duvelisib with the Bcl-2 inhibitor venetoclax in Richter syndrome PDX models. *Blood* 2021;137(24):3378–89. DOI: 10.1182/blood.2020010187

Вклад авторов

О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, подготовка и окончательное одобрение рукописи, научное редактирование статьи, научное консультирование;

В.П. Поп, М.В. Дрозд: непосредственная курация пациента, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;

Ю.Е. Рябухина: анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Rukavitsyn: concept and design development, article writing, final article approval, scientific article editing, scientific consulting;

V.P. Pop, M.V. Drozd: patient management, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation;

Yu.E. Ryabukhina: data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59



Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения

В.Г. Потапенко¹, В.В. Байков², А.Ю. Маркова³, Н.Б. Михайлова², А.С. Тер-Григорян⁴, Ю.А. Криволапов⁵

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

³ГБУЗ АО «Городская больница ЗАТО Знаменск»; Россия, 416510 Капустин Яр, ул. Больничная, 1;

⁴АОЗТ «Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна» Минздрава Республики Армения; Армения, 0014, Ереван, ул. Грачья Нерсисяна, 7;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Болезнь Кикучи–Фуджимото, или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, – одна из редких причин доброкачественной лимфаденопатии. Диагноз ставится на основании гистологического и иммуногистохимического анализов лимфатического узла. В статье приведены 4 клинических наблюдения пациенток с болезнью Кикучи–Фуджимото. По результатам первичного гистологического исследования биоптатов лимфатических узлов у 3 больных была заподозрена лимфома. В связи с нетипичной для гемобластоза клинической картиной были выполнены повторные биопсии и пересмотр первичного материала, после чего установлен диагноз болезни Кикучи–Фуджимото. У 3 пациенток заболевание приобрело рецидивирующий характер. За весь период наблюдения течение заболевания у всех больных было доброкачественным с удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: болезнь Кикучи–Фуджимото, некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, лимфома, лимфаденопатия, системная красная волчанка

Для цитирования: Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):48–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59

Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases

V.G. Potapenko¹, V.V. Baykov², A. Yu. Markova³, N.B. Mikhailova², A.S. Ter-Grigoryan⁴, Yu.A. Krivolapov⁵

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³City Hospital of the closed territorial unit Znamensk; 1 Bolnichnaya St., Kapustin Yar 416510, Russia;

⁴Hematological Center named after professor R.O. Yeolyan, Ministry of Health of the Republic of Armenia; 7 Grachya Nersisyan St., Yerevan 0014, Armenia;

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Kikuchi–Fujimoto disease, or necrotizing histiocytic lymphadenitis, is one of the rare causes of benign lymphadenopathy. The diagnosis is based on histological and immunohistochemical analysis of the lymph node biopsy. The article presents four clinical cases of Kikuchi–Fujimoto disease. According to the results of the primary analysis of lymph node tissue three patients were misdiagnosed with lymphoma. Due to the unusual for lymphoid malignancy course the primary material was reviewed. The diagnosis of Kikuchi–Fujimoto disease was put. In three patients the disease has a recurrent course. During the observation period, the course of the disease in all the presented patients is benign with normal quality of life.

Keywords: Kikuchi–Fujimoto disease, necrotizing histiocytic lymphadenitis, lymphoma, lymphadenopathy, systemic lupus erythematosus

For citation: Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):48–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59

Введение

Болезнь Кикучи–Фуджимото (БКФ), или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, — одна из редких причин доброкачественной лимфаденопатии. Впервые заболевание было описано в 1972 г. Ешихиде Фуджимото и Масахиро Кикучи [1, 2]. Чаще страдают женщины, медиана возраста составляет 30 лет [3]. Ранее считалось, что заболевание обычно встречается в странах азиатско-тихоокеанского региона [4], но в крупных исследованиях, проведенных в Европе, не выявлено расовой или географической предрасположенности [3].

Единого мнения о патогенезе заболевания нет. Около трети пациентов с БКФ могут иметь аутоиммунные заболевания, чаще — системную красную волчанку, что позволяет предполагать общий патогенез [3, 5, 6]. В сыворотке крови и ткани лимфатического узла (ЛУ) иногда выявляют компоненты некоторых вирусов (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 8-го типа), однако этиологическая роль этих инфекций в генезе пока не доказана.

Проявляется БКФ обычно безболезненным увеличением одного из шейных ЛУ. Возможно поражение ЛУ и другой локализации, реже встречается генерализованная лимфаденопатия [7, 8]. Больше половины пациентов жалуются на лихорадку, астению и снижение массы тела [3]. Реже бывают атипичные проявления в виде асептического менингита, экземы и даже гемофагоцитарного синдрома [3, 9–12].

Болезнь Кикучи–Фуджимото диагностируется на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) анализов биоптата ЛУ. Основные изменения обнаруживаются в паракортикальной зоне и под капсулой, синусы сохранены или сдавлены, а процесс не распространяется на перинодальную клетчатку. Гистологическим изменениям свойственна стадийность.

В течении БКФ выделяют 3 фазы (гистологических варианта), каждая из которых имеет свои особенности. Первая фаза — пролиферативная. Клеточный состав паракортикальных пролифератов включает гистиоциты, плазмцитоподобные дендритные клетки, лимфоциты, гистиоциты с серповидными ядрами, обломки ядер и апоптотные тельца. В процессе развития заболевания в Т-клеточной популяции начинают резко преобладать CD8⁺-Т-клетки.

Промежуточная фаза (некротический вариант) встречается чаще всего. В промежуточной фазе наблюдаются очаги некроза в паракортикальной зоне, выраженный кариорексис и инфильтрация мононуклеарными клетками (гистиоцитами, плазмцитоподобными дендритными клетками, малыми лимфоцитами и им-

мунобластами) вокруг зон некроза. Эти же клетки входят в состав инфильтрата, подвергающегося некрозу. Гранулоциты обычно не выявляются, а плазматические клетки редки или отсутствуют. Среди лимфоидных клеток преобладают Т-клетки, преимущественно CD8⁺. Плазмцитоподобные дендритные клетки коэкспрессируют CD123 и CD68, гистиоциты — CD68 и миелопероксидазу [13, 14]. Вне очагов некроза часто выявляется гиперплазия лимфоидной ткани фолликулярного типа.

В поздней фазе БКФ (фагоцитарной, или ксантоматозной) обнаруживаются скопления гистиоцитов, в том числе пенистых [13]. Прогноз при разных гистологических вариантах БКФ одинаковый [3].

При гистологической диагностике БКФ необходимо исключить другие причины увеличения ЛУ. В табл. 1 приведен дифференциальный диагноз лимфаденопатии при БКФ и других заболеваниях [6, 7, 14–18].

Труднее всего дифференцировать БКФ и системную красную волчанку, протекающую с лимфаденопатией, так как при обоих заболеваниях могут быть признаки некротизирующего лимфаденита, гистиоцитарная и Т-клеточная инфильтрация ЛУ [6, 19–21]. Лимфаденопатия при системной красной волчанке ассоциирована с более агрессивным течением болезни [22]. Осложняет диагностику частое развитие системной красной волчанки до, во время или после появления БКФ. В связи с похожими признаками дифференциальный диагноз требует учета не только данных ИГХ- и гистологического исследований, но и жалоб, а также результатов серологических тестов [19, 21].

Изменения в клиническом и биохимическом анализах крови, как правило, незначительны. Могут определяться умеренная нейтропения, лимфопения и тромбоцитопения, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), антинуклеарные антитела и антитела к двуспиральной ДНК, повышение скорости оседания эритроцитов и увеличение концентрации С-реактивного белка [3, 23, 24]. Специфических для БКФ изменений в анализе крови к настоящему времени не описано.

Течение БКФ, как правило, доброкачественное. У подавляющего большинства пациентов в течение нескольких месяцев наступает спонтанный регресс, однако у 21 % больных развиваются рецидивы [3, 15, 25]. По результатам крупных исследований обнаружено, что снижение массы тела, артралгия, экзема и выявление антинуклеарных антител ассоциированы с повышенным риском развития системной красной волчанки [3]. БКФ у мужчин и у пациентов с лимфопенией может протекать тяжелее [3]. При БКФ есть риск вторичного гемофагоцитарного синдрома, который

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болезни Кикучи—Фуджимото
Table 1. Differential diagnosis of Kikuchi—Fujimoto disease

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	- Очаги некроза и гистиоцитарные инфильтраты - Ядерный детрит/апоптотные тельца - Феномен Аззопарди — ядерный базофильный субстрат в стенках кровеносных сосудов (очень редко при БКФ, чаще при системной красной волчанке) - Вне очагов некроза — фолликулярная гиперплазия - Necrotic areas and histiocytic infiltrates - Nuclear detritus/apoptotic bodies - Azzopardi phenomenon — nuclear basophilic substrate in blood vessels walls (very rare in KFD, more common in systemic lupus erythematosus) - Outside necrosis — follicular hyperplasia	Системная красная волчанка: - Выраженная плазмноклеточная реакция - Волчаночные клетки в крови, серозной жидкости (в гистологических препаратах не видны) - Иногда эпителиоидноклеточные гранулемы или изменения, напоминающие плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана - Выявление антиядерных антител и антител к двуспиральной ДНК в сыворотке - Системные проявления болезни Systemic lupus erythematosus: - Pronounced plasma cell reaction - Lupus cells in blood, serous fluid (not visible in histological preparations) - Occasionally, epithelioid cell granulomas or changes resembling the plasma cell variant of Castleman disease - Detection of antinuclear and anti-dsDNA antibodies in serum - Systemic disease manifestations
Дерматопатическая лимфаденопатия Dermatopathic lymphadenopathy	- Гистиоцитарные инфильтраты в паракортексе - Скопления плазмцитоподобных дендритных клеток в паракортексе - Histiocytic infiltrates in the paracortex - Clusters of plasmacytoid dendritic cells in the paracortex	Дерматопатическая лимфаденопатия: - Скопления клеток Лангерганса (CD1a/лангерин⁺) - В Т-клеточной популяции преобладают CD4⁺-клетки - Скопления меланина Dermatopathic lymphadenopathy: - Clusters of Langerhans cells (CD1a/langerin⁺) - CD4⁺ cells predominate in the T-cell population - Melanin accumulations БКФ: - Ядерный детрит - Гистиоциты с серповидными ядрами - Гистиоциты с коэкспрессией МРО KFD: - Nuclear detritus - Histiocytes with crescentic nuclei - Histiocytes with MPO co-expression
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса Herpes simplex virus infection	- Хорошо очерченные очаги поражения в паракортикальной зоне лимфатического узла могут имитировать БКФ - Часто выявляются некротический детрит и гистиоцитарные инфильтраты - Well-circumscribed lesions in the paracortical zone of a lymph node may mimic KFD - Necrotic detritus and histiocytic infiltrates are often detected	Вирусный лимфаденит: - Проявления цитопатических эффектов вирусов (вирусные включения — тельца Cowdry типа А, поликариоты) - Примесь нейтрофильных гранулоцитов (выраженная — на ранних стадиях болезни) - Изъязвления на коже и слизистых оболочках вблизи увеличенных лимфатических узлов Viral lymphadenitis: - Cytopathic effects of viruses (viral inclusions — Cowdry bodies type A, polykaryocytes) - Addition of neutrophilic granulocytes (pronounced in the early stages of the disease) - Ulceration on the skin and mucous membranes near enlarged lymph nodes
Гранулематозное воспаление с некрозом Granulomatous inflammation with necrosis	Некротические очаги в лимфатическом узле Necrotic areas in the lymph node	Туберкулез, атипичный микобактериоз, сифилис, микозы: - Некрозы обычно не ограничены паракортикальной зоной лимфатического узла - Эпителиоидные, гигантские клетки и формирование гранул - Избыток нейтрофилов и плазматических клеток (кроме туберкулеза и микобактериозов) - Выявление возбудителя с помощью специального окрашивания Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, syphilis, mycoses: - Necrosis is not usually limited to the paracortical area of the lymph node - Epithelioid, giant cells and granuloma formation - Excess of neutrophils and plasma cells (except for tuberculosis and mycobacteriosis) - Pathogen identification by special stains

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Болезнь Кавасаки Kawasaki disease	Некротические очаги в лимфатическом узле Necrotic areas in the lymph node	Болезнь Кавасаки: • Развивается чаще у детей до 5 лет • Диагноз устанавливается на основании клинической картины (любые 5 из 6 признаков, которые не являются признаками других болезней: лихорадка 5 дней и более, полнокровие конъюнктивы, поражения слизистой оболочки полости рта, поражения кожи дистальных отделов конечностей, экзантема, негнойный лимфаденит) • Характерны географические некрозы, фибриновые тромбы в мелких кровеносных сосудах • Примесь нейтрофильных гранулоцитов в ткани пораженного лимфатического узла Kawasaki disease: • More frequently in children under 5 years of age • Diagnosis is based on the clinical picture (any 5 of 6 signs that are not manifestations of other diseases: fever for 5 days or more, conjunctival plethora, lesions of the oral mucosa, skin lesions of the distal extremities, exanthema, non-purulent lymphadenitis) • Geographic necrosis, fibrin clots in small blood vessels • Addition of neutrophilic granulocytes in the tissue of the affected lymph node
ДВККЛ DLBCL	Пролиферативная фаза БКФ может иметь общие черты с ДВККЛ: • Скопления гистиоцитов и плазмцитоидных дендритных клеток могут быть ошибочно приняты за скопления крупных В-клеток • В редких случаях при ДВККЛ определяется выраженный апоптоз, напоминающий БКФ Proliferative phase of KFD may have same features with DLBCL: • Clusters of histiocytes and plasmacytoid dendritic cells may be mistaken for clusters of large B-cells • Rarely, DLBCL shows marked apoptosis resembling KFD	ДВККЛ: Опухоль экспрессирует В-клеточные антигены, есть клональные реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов DLBCL: The tumor expresses B-cell antigens, there are clonal rearrangements of immunoglobulin heavy chain genes БКФ: Гистиоциты экспрессируют CD68 и CD123 и не имеют В-клеточных антигенов KFD: Histiocytes express CD68 and CD123 and lack B-cell antigens
ПТКЛ-Н PTCL-U	Пролиферативная и ранняя некротическая фазы БКФ похожи на ПТКЛ-Н: Т-клеточный компонент инфильтрата (Т-иммунобласты и большое количество CD8⁺-клеток) может быть ошибочно принят за субстрат Т-клеточной опухоли Proliferative and early necrotic phases of KFD are similar to PTCL-U: the T-cell component of infiltrate (T-immunoblasts and a large number of CD8⁺ cells) may be mistaken for the substrate of a T-cell tumor	ПТКЛ-Н: • Опухоль чаще экспрессирует CD4 • Гистиоциты не содержат миелопероксидазу • Клональные перестройки генов Т-клеточного рецептора PTCL-U: • Tumor more often expresses CD4 • Histiocytes do not contain myeloperoxidase • Clonal rearrangements of T-cell receptor genes БКФ: • Скопления гистиоцитов с серповидными ядрами, плазмцитоидных дендритных клеток • Нормальный фенотип Т-клеток • Гены Т-клеточного рецептора поликлональны • Сохраняется зональность распределения Т-клеток (CD4⁺-клетки преобладают в паракортексе, CD8⁺-клетки — по периферии некроза) KFD: • Clusters of histiocytes with crescent nuclei, plasmacytoid dendritic cells • Normal T-cells phenotype • T-cells receptor genes are polyclonal • Zonal distribution of T-cells (CD4⁺ cells predominate in the paracortex, CD8⁺ cells — in necrosis periphery)

Окончание табл. 1
End of table 1

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Классическая лимфома Ходжкина Classical Hodgkin lymphoma	Поля некроза в паракортексе Necrotic fields in the paracortex	Классическая лимфома Ходжкина: • Примесь (часто значительная) нейтрофилов, эозинофилов и/или плазмочитов • При наличии некроза клетки Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга концентрируются вокруг него. Они имеют фенотип: CD45/LCA⁺, CD30⁺, CD15⁺, CD20⁻, Pax-5dim Classical Hodgkin lymphoma: • Addition (often significant) of neutrophils, eosinophils and/or plasma cells • In the presence of necrosis, Hodgkin and Berezovsky–Reed–Sternberg cells concentrate around it. They have a phenotype: CD45/LCA⁺, CD30⁺, CD15⁺, CD20⁻, Pax-5dim
Острый миелоидный лейкоз/миелоидная саркома Acute myeloid leukemia/myeloid sarcoma	Поля опухолевых клеток, особенно моноцитов, могут имитировать раннюю фазу БКФ Fields of tumor cells, especially monocytes, can mimic the early phase of KFD	Острый миелоидный лейкоз/миелоидная саркома: • В опухолевых клетках незрелый ядерный хроматин • Иммунофенотип гранулоцитарный или моноцитарный: CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, HLA-DR⁺, CD123⁻ (экспрессия CD68 не имеет значения в дифференциальном диагнозе) • Опухолевые клетки расположены обычно плотными скоплениями • Большинство пациентов с острым миелоидным лейкозом старше и имеют системные проявления заболевания • Бластоз костного мозга и крови • Острый миелоидный лейкоз в анамнезе Acute myeloid leukemia/myeloid sarcoma: • Immature nuclear chromatin in tumor cells • Immunophenotype granulocytic or monocytic: CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, HLA-DR⁺, CD123⁻ (CD68 expression is not important in the differential diagnosis) • Tumor cells are usually located in dense clusters • Most patients with acute myeloid leukemia are older and have systemic manifestations of the disease • Blast cells in bone marrow and blood • History of acute myeloid leukemia

Примечание. БКФ – болезнь Кикучи–Фуджимото; ДВККЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; ПТКЛ-Н – периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная.

Note. KFD – Kikuchi–Fujimoto disease; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PTCL-U – peripheral T-cell lymphoma unspecified.

проявляется выраженной гиперферритинемией, устойчивой лихорадкой и развитием фатальной полиорганной недостаточности [3, 26]. Частота гемофагоцитарного синдрома не превышает 3 %. В целом спонтанный регресс БКФ у большинства больных позволяет оценить прогноз как благоприятный [3].

Более половины пациентов переносят БКФ без лечения [3, 25]. При тяжелых симптомах обычно эффективны короткие курсы преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг. Реже используют внутривенный иммуноглобулин, нестероидные противовоспалительные средства, гидроксихинолин [3, 25, 27].

Представляем описание 4 пациенток с БКФ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 29 лет, в январе 2011 г. стала отмечать приступы головокружения и дискомфорт в левой половине шеи. Через 3 мес обнаружилось уплотнение

на шее, наблюдалось снижение массы тела, присоединились слабость, профузный ночной пот и ежедневные повышения температуры тела до 40 °С независимо от времени суток. Пациентке была выполнена биопсия ЛУ. Недомогание продолжалось в течение 10 нед, после чего симптомы спонтанно регрессировали.

При обследовании отклонений в клиническом анализе крови, антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В и С, данных о наличии туберкулеза не обнаружено. При ультразвуковом исследовании выявлено изолированное увеличение левых шейных ЛУ до 3 см, ЛУ овальной формы, с ровными контурами и низкой эхогенности. По результатам рентгенографии грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена непальпируемая гепатомегалия. Лимфаденопатии не выявлено.

При первичном гистологическом исследовании ЛУ была заподозрена лимфома. Однако симптомы интоксикации

были не типичны для лимфомы, лимфаденопатия не нарастала, поэтому пациентке были выполнены повторная биопсия и пересмотр ранее полученного гистологического материала.

Результаты повторного анализа: в ЛУ выявлено расширение паракортикальной зоны с очагами инфильтрации, состоящими из крупных клеток с развитой эозинофильной цитоплазмой, светлыми круглыми или бобовидными ядрами с одним или двумя ядрышками. Отмечены клетки с узкими, изогнутыми в виде полулуний ядрами. В центрах многих инфильтратов видны зоны некроза, заполненные обломками клеточных ядер (феномен кариорексиса). В лимфоидной ткани сохранились единичные вторичные фолликулы с центрами размножения реактивного вида. Среди мелких лимфоцитов рассеяны активированные лимфоциты и плазмоциты. Встречаются очаговые скопления клеток среднего размера с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными круглыми ядрами со сглаженным хроматином, что соответствует внешнему виду плазмоцитоидных дендритических клеток. При ИГХ-анализе в лимфоидном составе преобладают $CD3^+CD5^+$ -Т-лимфоциты; $CD20^+$ -клетки формируют структуры, соответствующие резидуальным фолликулам. В пролифератах в клетках с подковообразными ядрами определяется экспрессия миелопероксидазы и $CD68$. По периферии лежат скопления $CD123^+$ -клеток с круглыми ядрами. На основании гистологического анализа ЛУ диагностирован дебют БКФ.

Из анамнеза известно, что с 19 лет больная отмечала эпизодическое немотивированное безболезненное послабление стула. На качестве жизни это не отражалось, поэтому пациентка не обследовалась. Наиболее вероятно, у больной присутствует ферментопатия, поскольку у двух ее детей диагностирована лактазная недостаточность. В остальном анамнез не отягощен.

В течение 10 лет 2 раза в год наблюдается похожая симптоматика. Сначала в течение 2–3 нед появляются профузные ночные поты и диарея до 5–6 раз в сутки. Далее в течение 1–2 нед повышается температура тела до субфебрильных значений, появляются боль и отек шеи, выраженная астения, потом присоединяется увеличение шейных ЛУ. Лимфаденопатия сохраняется в течение 2–3 нед. Степень астении не позволяет выполнять повседневные профессиональные обязанности медсестры. В течение недели состояние обычно нормализуется.

Потребность в терапии зависит от степени общей слабости. При легкой астении пациентка принимает нестероидные противовоспалительные средства; при тяжелом течении — преднизолон в дозе 0,5 мг/кг с быстрым положительным эффектом в виде уменьшения слабости и разрешения других симптомов.

В 2020 г. у пациентки наступила 3-я беременность, на фоне которой заболевание не проявлялось. Беременность и роды протекали без особенностей. После родов рецидивы заболевания вновь возобновились с прежней интенсивностью.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К. осенью 2006 г. в возрасте 18 лет отметила уплотнение и боль при движении в правой подмышечной впадине, увеличение правых переднешейных ЛУ. Через 3 сут появились ежедневная лихорадка до 40 °С в разное время дня и боли в горле при глотании. Оториноларинголог диагностировал фарингит. По результатам ультразвукового исследования были выявлены аксиллярные ЛУ справа до 37 мм и слева до 21 мм.

Дифференциальный диагноз проводился с инфекционным процессом и коллагенозом. Исключены малярия, иерсиниоз, дифтерия, гельминтоз, острая инфекция вирусом Эпштейна–Барр, тиф, паратиф, геморрагическая лихорадка, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С, бруцеллез, грипп и парагрипп. Повторные анализы крови на стерильность без роста бактерий. Признаков суставного синдрома, полисерозита не отмечено. Антимитохондриальные, антиглиадиновые, антинуклеарные антитела не обнаружены. Таким образом, данных об инфекционном и аутоиммунном процессе не получено.

Пациентка эмпирически принимала ципрофлоксацин, амоксилав, цефтриаксон, стрептомицин, рибавирин — без эффекта. На фоне антибактериальной терапии появились гиперемия лица, а также сыпь, ярко-розовая с цианотичным оттенком на плечах и бедрах, крупнопятнистая, с тенденцией к слиянию. Экзантема была расценена как проявление токсикодермии, поэтому пациентка получала преднизолон 90 мг/сут в течение 7 дней. В течение первых суток температура нормализовалась, а через 3 сут разрешилась сыпь. Через 2 сут после завершения терапии преднизолоном возобновилась утренняя и вечерняя фебрильная лихорадка, которая продолжалась 8 сут с последующей нормализацией температуры тела. По другим органам и системам при клинико-инструментальном обследовании без отклонений.

В биохимическом анализе крови выявлен цитолитический синдром: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 53 и 43 МЕ/л соответственно (норма до 40 МЕ/л), ЛДГ — до 399 МЕ/л (норма до 238 МЕ/л). В клиническом анализе крови — умеренная бицитопения: нейтропения до 1,13 тыс/мкл и анемия до 97 г/л без признаков кровотечения и гемолиза. В течение 3 нед активность ЛДГ была повышенной, активность АСТ и АЛТ нормализовалась. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга показало неспецифические изменения.

Пациентке была выполнена биопсия аксиллярного ЛУ. Результаты ИГХ- и гистологического анализов: в коре определяются немногочисленные мелкие фолликулы. Наружные отделы расширенного паракортеса сформированы малыми лимфоцитами с примесью отдельных крупных клеток активированного вида. В глубоких слоях расположены очаговые нечетко очерченные скопления умеренно крупных клеток со светлой цитоплазмой, имеющих вид макрофагов, с существенной примесью малых лимфоцитов, скоплениями обломков ядер и отдельными мелкими очагами некроза. Количество В-клеток

невелико. Т-клетки преобладают, они лежат густыми скоплениями вокруг групп В-клеток, а также рассеяны в скоплениях макрофагов. CD8⁺-клеток значительно больше, чем CD4⁺. Имеется небольшое количество политипических плазматических клеток. Пролиферирующие клетки (Ki-67⁺) расположены почти исключительно в полях скоплений макрофагов и Т-клеток и составляют около 35 % клеток в этих участках. Диагностирована атипическая гиперплазия ЛУ с указанием на необходимость проведения дифференциальной диагностики Т-клеточной лимфомы и БКФ. При молекулярно-генетическом исследовании (полимеразная цепная реакция) не выявлено клональных перестроек генов Т-клеточного рецептора. В связи с удовлетворительным самочувствием была выбрана выжидательная тактика.

Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, но в начале марта 2007 г. (через 2,5 мес после первой биопсии) она отметила увеличение шейного ЛУ до 2 см. Узел полностью удалили. В дальнейшем лимфаденопатия не рецидивировала.

При ИГХ- и гистологическом исследовании структура лимфоидной ткани напоминала описанную в первом биоптате. Количество В-клеток оставалось небольшим, но, в отличие от предыдущего исследования, очаговые скопления В-клеток имели структуру фолликулярной гиперплазии с крупными, местами гигантскими, светлыми центрами реактивного типа. В расширенном паракорткесе количество макрофагов стало еще больше. Эти участки приобрели более выраженную зональность: в центре макрофагальных скоплений определялись четко очерченные очаги некроза с примесью базофильного гранулярного материала, представляющего собой обломки ядер. Количество Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) уменьшилось. Преимущественно по периферии фолликулов определялось значительное количество крупных лимфоидных клеток без существенных признаков атипии, с экспрессией CD20 и CD30, которые расценены как активированные (реактивные) В-лимфоидные клетки. Таким образом, структура и иммуноархитектоника ЛУ во втором биоптате соответствовали БКФ некротического гистологического варианта, а первый биоптат представлял собой проявления пролиферативной фазы заболевания.

В последующие 15 лет пациентка вела привычный образ жизни, сведений об обращении к врачу нет.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Б., 23 лет, в феврале 2017 г. стала отмечать умеренные боли в подмышечных областях. При компьютерной томографии (КТ) было выявлено увеличение левых заднешейных ЛУ до 18 × 11 мм, а также аксиллярных ЛУ слева до 23 × 17 мм и справа до 26 × 16 мм. Функциональные пробы печени и почек, показатели гемостаза были в норме. В гемограмме отмечена тромбоцитопения до 128 тыс/мкл. Также выявлены антинуклеарные антитела на грани детекции (1:160) и антитела к тромбоцитам.

Пациентке была выполнена биопсия ЛУ. При гистологическом исследовании ЛУ выявлена выраженная фолликулярная гиперплазия. В паракортикальной области отмечается крупное поле лимфогистиоцитарной пролиферации с большим количеством ядерного детрита и апоптозных телец. Лимфоидные клетки преимущественно средних и крупных размеров, часть из них полиморфного вида. В очагах лимфогистиоцитарной пролиферации преобладают Т-клетки, количество CD8⁺- и CD4⁺-Т-клеток примерно одинаково. Присутствует значительная примесь CD68⁺-макрофагов, часть их с экспрессией миелопероксидазы, а также многочисленные скопления плазматоидных дендритных клеток с экспрессией CD123. Диагностирована БКФ, некротический вариант.

Пациентка новых жалоб не предъявляла, вела привычный образ жизни. В течение 3 лет ежегодно ей выполнялась КТ шеи и грудной клетки, размеры ЛУ оставались прежними.

В июле 2020 г. при профилактическом обследовании была выявлена тромбоцитопения до 58 тыс/мкл. Через 1 мес появилась петехиальная сыпь на коже голеней и живота. Через 4 мес (октябрь 2020 г.) количество тромбоцитов в крови составило уже 22 тыс/мкл. Исключены ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С. Методом исключения диагностирована иммунная тромбоцитопения.

Пациентке была назначена терапия преднизолоном 1 мг/кг/сут. В течение 1 нед сыпь регрессировала. Через 2 нед в повторном клиническом анализе крови количество тромбоцитов нормализовалось. Лечение преднизолоном в полной дозе продолжалось 3 нед с медленной отменой в течение следующих 3 мес. При повторной КТ шеи и грудной клетки через 7 нед от начала приема преднизолона констатировано уменьшение аксиллярных ЛУ до 12 и 18 мм справа и слева соответственно.

Через 10 мес после отмены преднизолона вновь появились распространенный кожно-геморрагический синдром и тромбоцитопения до 14 тыс/мкл. По результатам повторной КТ отмечено увеличение ранее вовлеченных ЛУ: подчелюстных справа до 14 × 8 мм, аксиллярных слева до прежних размеров, справа не увеличены. Был проведен повторный курс глюкокортикостероидной терапии (дексаметазон 40 мг 4 дня) с быстрым разрешением тромбоцитопении и геморрагической сыпи.

В январе 2022 г. пациентка перенесла инфекцию COVID-19 в форме острого респираторного заболевания. В течение 3 нед одновременно с респираторной симптоматикой больная отметила увеличение аксиллярных ЛУ со спонтанным уменьшением их до прежних размеров после выздоровления.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка А., 36 лет, в январе 2021 г. обратила внимание на постепенное увеличение шейных ЛУ с обеих сторон. Симптомов интоксикации не было. В сентябре 2021 г. сонографически были выявлены многочисленные

увеличенные гипозохогенные шейные и надключичные ЛУ слева до 20×10 мм. Обнаружены также единичные ЛУ: правые шейные до 16×6 мм, паховые и подмышечные с обеих сторон до 15×6 мм. Были исключены туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С. Пациентка эмпирически получала азитромицин — без эффекта.

После биопсии шейного ЛУ по результатам ИГХ- и гистологического исследований в 2 центрах было высказано предположение о Т-клеточной лимфоме или миелоидной саркоме. В связи с удовлетворительным самочувствием и спонтанным уменьшением некоторых ЛУ результаты анализа ЛУ были поставлены под сомнение.

Результаты ИГХ- и гистологического анализов биоптата ЛУ: в паракортексе обнаружены крупные поля лимфогистиоцитарной пролиферации с большим количеством ядерного детрита и апоптозных телец. Преобладают лимфоидные клетки преимущественно средних и крупных размеров. Большое количество митотических фигур. Часть гистиоцитов имеет бобовидные ядра. Нейтрофильные гранулоциты в лимфоидной ткани единичны. В цитоплазме отдельных гистиоцитов встретились скопления гранулярного темно-бурого пигмента. При ИГХ-исследовании Т-клетки не имели признаков aberrантного фенотипа. В субпопуляционном составе резко преобладают $CD8^+$ -Т-клетки. Обнаружены многочисленные макрофаги с коэкспрессией $CD68$ и MPO и крупные скопления плазмоцитоидных дендритных клеток ($CD123^+$). $CD1a^+$ -клеток нет. Микрофотографии гистологических препаратов представлены на рис. 1–6. Данных о наличии гемобластоза не выявлено. Описанная картина соответствует БКФ пролиферативной фазы с началом некротических изменений.

Анамнез пациентки отягощен аутоиммунными заболеваниями. В 2011 г., за 10 лет до диагноза БКФ, был установлен диагноз иммунной тромбоцитопении. Терапия

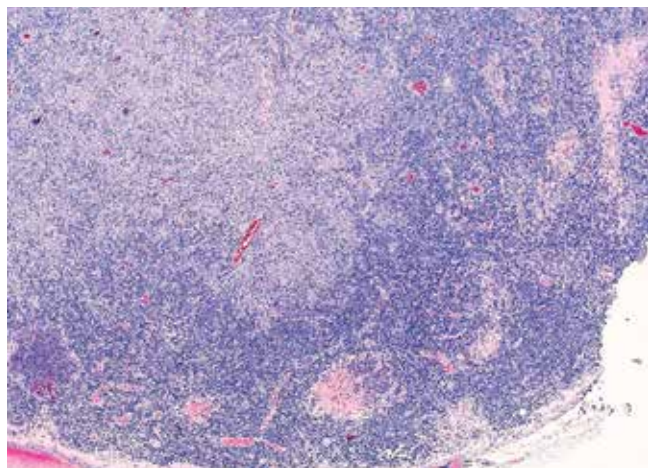


Рис. 1. Биоптат лимфатического узла пациентки А., 36 лет, с болезнью Кикучи–Фуджимото пролиферативной фазы. В паракортексе крупный четко очерченный бледно окрашенный клеточный инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 1. Lymph node biopsy of patient A., 36 years old, with proliferative phase of Kikuchi–Fujimoto disease. In the paracortex, there is a large, clearly defined, pale-stained cellular infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

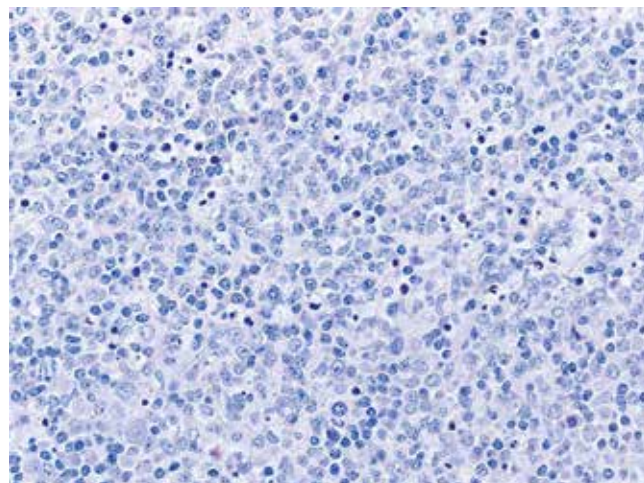


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. В составе очага клетки средних/умеренно крупных размеров с округлыми или неправильной формы ядрами, умеренно широкой цитоплазмой. Ядра просветлены или содержат зернистый хроматин. В части ядер — некротические ядрышки. Имеются примесь малых лимфоцитов, большое количество ядерного детрита. Нейтрофильные гранулоциты отсутствуют (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 2. Lymph node biopsy of the same patient. The focus contains medium/moderately large cells with rounded or irregularly shaped nuclei and moderately wide cytoplasm. The nuclei are brightened or contain granular chromatin. Some of the nuclei contain small nucleoli. There is an admixture of small lymphocytes, a large amount of nuclear detritus. Neutrophilic granulocytes are absent (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

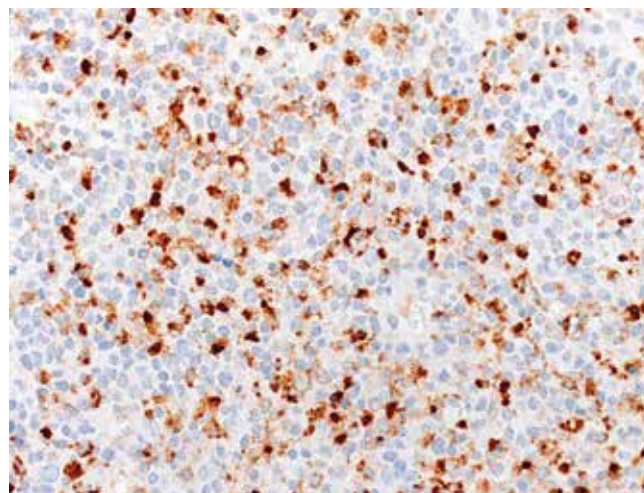


Рис. 3. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. В составе инфильтрата большое количество макрофагов (иммуногистохимическая реакция с антителами к $CD68$, $\times 400$)

Fig. 3. Lymph node biopsy of the same patient. The infiltrate contains a large number of macrophages (immunohistochemical reaction with anti- $CD68$ antibodies, $\times 400$)

1-й линии глюкокортикостероидами без эффекта, поэтому пациентке была выполнена спленэктомия с достижением стойкого ответа. В 2015 г. отмечался эпизод полиартралгии. При обследовании признаков воспалительной артропатии не обнаружено. Диагностирована фибромиалгия, в течение 3 мес больная получала венлафаксин с положительным эффектом. В феврале 2022 г. повышения концентрации ревматоидного фактора,

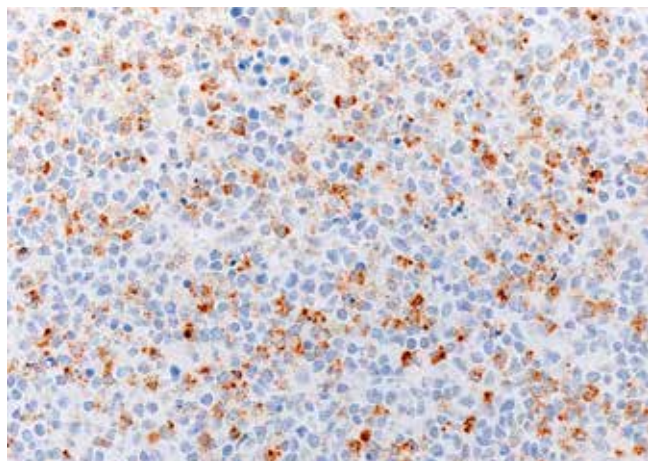


Рис. 4. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Значительная часть макрофагов коэкспрессирует миелопероксидазу (иммуногистохимическая реакция, ×400)

Fig. 4. Lymph node biopsy of the same patient. A significant part of macrophages coexpresses myeloperoxidase (immunohistochemical reaction, ×400)

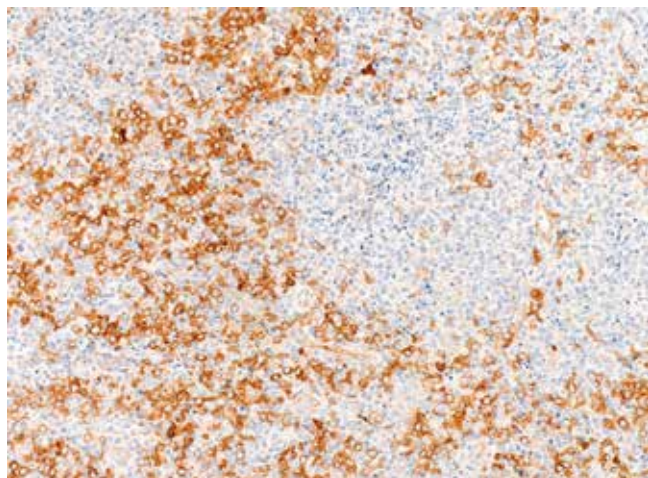


Рис. 5. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Крупные скопления плазмацитоидных дендритных клеток в составе пролиферата и вокруг него (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD123, ×400)

Fig. 5. Lymph node biopsy of the same patient. Large clusters of plasmacytoid dendritic cells in and around the proliferate (immunohistochemical reaction with anti-CD123 antibodies, ×400)

антител к двуспиральной ДНК, ядерным антигенам и циклическому цитруллинсодержащему пептиду не выявлено. Таким образом, при верификации БКФ активного аутоиммунного процесса не было. Пальпируемая минимальная лимфаденопатия сохраняется (июнь 2022 г.), пациентка чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение

Болезнь Кикучи—Фуджимото — заболевание с благоприятным прогнозом и склонностью к спонтанному регрессу. У части пациентов заболевание рецидивирует.

Диагностика затруднена из-за редкости заболевания и, соответственно, низкой настороженности врачей. Чаще всего результаты гистологического исследования ЛУ, особенно в пролиферативной фазе,



Рис. 6. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Подавляющее большинство T-клеток экспрессирует CD8 (иммуногистохимическая реакция, ×100)

Fig. 6. Lymph node biopsy of the same patient. The vast majority of T-cells express CD8 (immunohistochemical reaction, ×100)

трактуются как поражение при злокачественной лимфоме. В одном из первых крупных исследований, в которое были включены данные пересмотра биоптатов ЛУ от 108 пациентов с БКФ, ошибочный первичный диагноз был установлен более чем в половине наблюдений. Так, злокачественную лимфому (Т-клеточную) диагностировали у 36 (33,3 %), метастатическую карциному — у 3 (2,8 %), реактивные, инфекционные и аутоиммунные состояния — у 13 (12 %) пациентов, у 11 (10,1 %) пациентов диагноз не был установлен [7]. В исследовании L. P. Menasce и соавт. среди 27 пациентов с установленной по результатам пересмотра БКФ у 24 (88,8 %) первично была ошибочно диагностирована неходжкинская лимфома [28]. Дифференциальный диагноз сложен, что может потребовать повторной биопсии и пересмотра первичного биоматериала [15, 29, 30].

Течение БКФ, как правило, доброкачественное, и в большинстве случаев заболевание не рецидивирует. В то же время в работе J. Y. Song и соавт. рецидивирующее течение отмечено у 21 (20,6 %) из 102 пациентов. Медиана времени возникновения рецидива составила 35 нед (от 14 дней до 40 мес). Факторами, ассоциированными с рецидивом заболевания, были астения, повышение температуры тела и экстранодальные проявления БКФ [23]. В исследовании G. Dumas и соавт., в котором проанализированы данные большой группы больных ($n = 91$), частота рецидивов составила 21,3 % ($n = 16$) с медианой межрецидивного периода 3,5 (1–11,5) мес [3]. Таким образом, рецидивы возможны даже через годы после верификации диагноза БКФ.

Неясны причины многолетней стабильной лимфаденопатии у пациентки К. Описаний длительного стабильного увеличения ЛУ при БКФ не встретилось. Не исключено, что повторный гистологический анализ при новых симптомах или перемене характера лимфаденопатии приведет к изменению диагноза.

Таблица 2. Клинические наблюдения рецидива болезни Кикучи—Фуджимото у беременных

Table 2. Clinical observations of Kikuchi—Fujimoto disease relapse in pregnant women

Источник Reference	Возраст пациентки, лет Patient's age, years	Число беременно- стей/родов в анамнезе Number of pregnancies/ deliveries in history	Срок беременно- сти, нед Pregnancy period, weeks	Локализация лимфаденопатии Lymphadenopathy localization	Терапия глюкокорти- костероидами Glucocortico- steroids therapy	Гестационный период Gestational period
R.B. Nieman и соавт. [31] R.B. Nieman et al. [31]	19	1/0	6–8	Шейные лимфати- ческие узлы Cervical lymph nodes	Нет No	Роды срочные Delivery at term
I.D. Venizelos и соавт. [32] I.D. Venizelos et al. [32]	37	1/0	20	Шейные лимфати- ческие узлы Cervical lymph nodes	Нет No	Роды срочные Delivery at term
V. Phupong и соавт. [33] V. Phupong et al. [33]	28	1/0	8	Надключичные лимфатические узлы Supraclavicular lymph nodes	Да Yes	38 нед 38 weeks
J. Alijotas-Reig и соавт. [8] J. Alijotas-Reig et al. [8]	31	3/2	5	Мезентериальные лимфатические узлы Mesenteric lymph nodes	Нет No	Спонтанный аборт* Spontaneous abortion*

*В последующем пациентка без осложнений выносила и родила двоих здоровых детей без рецидива болезни Кикучи—Фуджимото.

*Subsequently, the patient gave birth without complications to two healthy children without Kikuchi—Fujimoto disease relapses.

Частота кожных проявлений у пациентов с БКФ может достигать 30 % [3, 21]. В одном из самых больших обзоров А. Atwater и соавт. указывается, что проявления на коже могут быть разными: от распространенной эритематозной сыпи до локализованных язвенных дефектов [34]. При гистологическом исследовании кожи 16 пациентов с БКФ описаны лимфогистиоцитарная инфильтрация в дерме, некроз отдельных кератиноцитов, кариорексис, отложения муцина и панникулит. У 75 % пациентов было обнаружено повреждение дермо-эпидермального сочленения [35]. Высыпания у пациентки К. с учетом хронологической связи с приемом нового препарата, наиболее вероятно, имеют токсико-аллергическую природу, однако за отсутствием гистологического анализа кожи нельзя полностью исключить кожное проявление БКФ.

У пациентов с БКФ повышен риск аутоиммунных осложнений. Так, ретроспективно изучая данные 480 пациентов, Н. Jung и соавт. установили, что частота аутоиммунных осложнений составила 2,7 % ($n = 13$) [36]. В основном развиваются аутоиммунные заболевания соединительной ткани, и вероятность их появления не зависит от клинических признаков БКФ [36, 37].

Тромбоцитопения относится к редким аутоиммунным осложнениям БКФ. Так, в работе С.У. Cheng и соавт. среди 148 пациентов лишь у 8 (5,4 %) выявлена умеренная тромбоцитопения [38]. Сочетания тяжелых аутоиммунных цитопений с БКФ чрезвычайно редки и ограничиваются наблюдениями за отдельными пациентами. В приведенных работах отмечен спонтанный регресс цитопении без потребности в иммуносупрессивной терапии [39–41]. Вероятнее всего, БКФ — это

следствие общей иммунологической нестабильности, которая может проявляться в виде доброкачественной лимфаденопатии, цитопении и их сочетаний.

Глюкокортикостероиды относятся к наиболее эффективным препаратам для купирования проявлений БКФ. Преимущественно используют короткие курсы лечения преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг, хорошо действовавшие и у представленных пациенток. В редких случаях БКФ осложняется вторичным гемофагоцитарным синдромом. Последний при БКФ похож на синдром макрофагальной активации — состояние, которое развивается как осложнение системных заболеваний соединительной ткани. Терапия глюкокортикостероидами, как правило, эффективна [3, 42–44]. При резистентных формах вторичного гемофагоцитарного синдрома описан положительный эффект от цитостатического лечения этопозидом [45, 46].

В период беременности течение иммунных заболеваний может меняться. БКФ у пациентки Д. не рецидивировала, хотя наблюдения за отдельными больными показали, что при беременности рецидивы возможны. Часть пациенток могут нуждаться в терапии глюкокортикостероидами [8, 32, 33, 47]. В других публикациях сообщается, что БКФ не влияла на течение беременности, здоровье матери и ребенка [8, 33, 47–49]. В табл. 2 указаны возраст, локализация лимфаденопатии у пациенток с рецидивом БКФ во время беременности. Причину, по которой у пациентки Д. беременность привела к временному разрешению БКФ, еще предстоит выяснить.

Нарушение работы кишечника при БКФ не описано. Вероятно, диарея, усиливающаяся при приступе БКФ у пациентки Д., — проявление семейной ферментопатии.

Заключение

Дифференциальный диагноз БКФ необходимо проводить со злокачественными заболеваниями системы крови. Преднизолон относится к эффективным

препаратам патогенетической помощи. Представленные наблюдения подтверждают, что БКФ относится к заболеваниям с благоприятным прогнозом, в том числе при рецидивирующем течении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;(35):379–80.
- Fujimoto Y., Kojima Y., Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika* 1972;(20):920–7.
- Dumas G., Prendki V., Haroche J. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(24):372–82. DOI: 10.1097/MD.0000000000000220
- Tanaka T., Ohmori M., Yasunaga S. et al. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54(3):246–53. DOI: 10.1034/j.1399-0039.1999.540305.x
- Лукманова Л.З., Тюрин А.В. Лимфаденит Кикучи–Фуджимото в дебюте системной красной волчанки. *Клиницист* 2018;12(1):81–2.
- Lukmanova L.Z., Tyurin A.V. Kikuchi–Fujimoto lymphadenitis in the onset of systemic lupus erythematosus. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(1):81–2. (In Russ.).
- Ковригина А.М. Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи–Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2021;14(1):80–90.
- Kovrigina A.M. Comparative pathomorphological characteristics of changes in the lymph nodes in Kikuchi–Fujimoto disease and autoimmune diseases occurring with lymphadenopathy (own data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):80–90. (In Russ.).
- Dorfman R.F., Berry G.J. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329–45.
- Aljotas-Reig J., Casellas-Caro M., Ferrer-Oliveras R. et al. Recurrent Kikuchi–Fujimoto disease during pregnancy: report of case evolving into systemic lupus erythematosus and review of published work. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(4 Pt 2):595–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00727.x
- Yasukawa K., Matsumura T., Sato-Matsumura K.C. et al. Kikuchi's disease and the skin: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2001;144(4):885–9. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04151.x
- Sekiguchi S., Yamamoto Y., Hatakeyama S., Matsumura M. Recurrent aseptic meningitis associated with Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a case report and literature review. *Intern Med* 2021;60(11):1779–84. DOI: 10.2169/internalmedicine.6494-20
- Ficko C., Andriamanantena D., Dumas G. et al. Maladie de Kikuchi–Fujimoto: une cause inhabituelle de méningite lymphocytaire [Kikuchi's disease: An unusual cause of lymphocytic meningitis (In French)]. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(11):912–3. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.11.007
- Дорош О.И., Стегницка М.В., Петрончак О.А. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: особенности диагностики и клинического течения. *Современная педиатрия. Украина* 2019;8(104):71–82. DOI: 10.15574/SP.2019.104.71
- Dorosh O.I., Stegnitska M.V., Petronchak O.A. Kikuchi–Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course. *Sovremennaya pediatriya. Ukraina = Modern Pediatrics. Ukraine* 2019;8(104):71–82. (In Russ.). DOI: 10.15574/SP.2019.104.71
- Kuo T.T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19(7):798–809. DOI: 10.1097/00000478-199507000-00008
- Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas. 2nd edn. Print Book & E-Book, 2017.
- Bosch X., Guilabert A., Miquel R., Campo E. Enigmatic Kikuchi–Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141–52. DOI: 10.1309/YF08-1L4T-KYVW-YVPQ
- Shrestha D., Dhakal A.K., Shiva R.K. et al. Systemic lupus erythematosus and granulomatous lymphadenopathy. *BMC Pediatr* 2013;13:179. DOI: 10.1186/1471-2431-13-179
- Hutchinson C.B., Wang E. Kikuchi–Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):289–93. DOI: 10.5858/134.2.289
- O'Malley D.P., George M.D., Tracy I. et al. Benign and reactive conditions of lymph node and spleen. American registry of pathology and AFIP. Washington, 2009.
- Pileri S.A., Pileri A., Yasukawa K. et al. The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005;114(1):27–9. DOI: 10.1016/j.clim.2004.03.022
- Graef E., Magliulo D., Hollie N. et al. Clinical characteristics of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus: a case control study from a tertiary care center [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(suppl 10).
- Kuo T.T. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14(9):872–6. DOI: 10.1097/00000478-199009000-00009
- Shapira Y., Weinberger A., Wysenbeek A.J. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996;15(4):335–8. DOI: 10.1007/BF02230354
- Song J.Y., Lee J., Park D.W. et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009;13(3):322–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.06.022
- Chiu C.F., Chow K.C., Lin T.Y. et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein–Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6):774–81. DOI: 10.1309/1A6Y-YCKP-5AVF-QTYR
- Kucukardali Y., Solmazgul E., Kunter E. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):50–4. DOI: 10.1007/s10067-006-0230-5
- Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. *Онкогематология* 2020;15(4):52–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64
- Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):52–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64
- Yilmaz M., Mamanov M.A., Rashidov R. et al. Редкое наблюдение шейной лимфаденопатии: болезнь Кикучи–Фудимото. *Вестник оториноларингологии* 2012;77(1):65–6.
- Yilmaz M., Mamanov M.A., Rashidov R. et al. Rare case of cervical lymphadenopathy: Kikuchi–Fujimoto disease. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2012;77(1):65–6. (In Russ.).
- Menasce L.P., Banerjee S.S., Edmondson D., Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi–Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33(3):248–54. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00469.x

29. Ramkumar A. Kikuchi–Fujimoto disease as a differential diagnosis for cervical lymphadenopathy in India: a case report and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 63(Suppl 1):110–2. DOI: 10.1007/s12070-011-0218-6
30. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1997. A 24-year-old woman with cervical lymphadenopathy, fever, and leukopenia. *N Engl J Med* 1997;336(7):492–9. DOI: 10.1056/NEJM199702133360708
31. Nieman R.B. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990;335(8684):295. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90116-m
32. Venizelos I.D., Vakalopoulou S., Sioutopoulou D., Garipidou V. Recurrent Kikuchi's disease during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(4):406–7. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.0475b.x
33. Phupong V., Poomtavor N. Kikuchi disease during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(6):393–6. DOI: 10.1007/s00404-006-0197-0
34. Atwater A.R., Longley B.J., Aughenbaugh W.D. Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(1):130–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.012
35. Kim J.H., Kim Y.B., In S.I. et al. The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: a comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. *Hum Pathol* 2010;41(9):1245–54. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.02.002
36. Jung H.J., Lee I.J., Yoon S.H. Risk assessment of recurrence and autoimmune disorders in Kikuchi disease. *Risk Manag Healthc Policy* 2020;13:1687–93. DOI: 10.2147/RMHP.S271283
37. Sopeña B., Rivera A., Vázquez-Triñanes C. et al. Autoimmune manifestations of Kikuchi disease. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6):900–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.001
38. Cheng C.Y., Sheng W.H., Lo Y.C. et al. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(5):366–71. DOI: 10.1016/S1874-1182(10)60058-8
39. De Luca A., Parizel A., Fromont G. et al. High procalcitonin and thrombocytopenic purpura in a case of Kikuchi–Fujimoto disease. *Arch Pediatr* 2015;22(6):602–4. DOI: 10.1016/j.arcped.2013.04.016
40. Kim W.Y., Choi J.J., Kang H.C. et al. A Case Report of Kikuchi–Fujimoto disease with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Fam Med* 2010;31(1):51–5. DOI: 10.4082/kjfm.2010.31.1.51
41. Halawa A.R.R., Ahmad M.K., Nashwan A.J. An atypical presentation of Kikuchi–Fujimoto disease: a case report & literature review. *Clin Case Rep* 2020;8(12):3515–9. DOI: 10.1002/ccr3.3373
42. Vithoosan S., Karunarathna T., Shanjeeban P. et al. Kikuchi–Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13(1):173. DOI: 10.1186/s13256-019-2100-1
43. Nishiwaki M., Hagiya H., Kamiya T. Kikuchi–Fujimoto disease complicated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Med Okayama* 2016;70(5):383–8. DOI: 10.18926/AMO/54597
44. Lee S.M., Lim Y.T., Jang K.M. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with recurrent Kikuchi–Fujimoto disease. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38(3):245–50. DOI: 10.12701/yujm.2020.00654
45. Duan W., Xiao Z.H., Yang L.G., Luo H.Y. Kikuchi's disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(51):e23500. DOI: 10.1097/MD.00000000000023500
46. Mahadeva U., Allport T., Bain B., Chan W.K. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53(8):636–8. DOI: 10.1136/jcp.53.8.636
47. Altuntas F., Sari I., Canoz O. Kikuchi–Fujimoto disease: a rare but important cause of fever and lymphadenopathy in pregnant women. *Am J Hematol* 2006;81(2):118–20. DOI: 10.1002/ajh.20495
48. DuBois R.E., Bondell S., Krissman P.H. Kikuchi–Fujimoto syndrome during pregnancy. *South Med J* 1991;84(8):1029–30. DOI: 10.1097/00007611-199108000-00020
49. Piccirillo J.F., Lanza D.C., Stasio E.A., Moloy P.J. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(7):800–2. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870190112024

Благодарность

Авторы благодарят врача-патологоанатома патологоанатомического отделения клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России Елену Ефремовну Леенман за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment

The authors would like to thank Elena Efremovna Leenman, the pathologist of the pathoanatomical department of clinical molecular morphology of the Clinic named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, for help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.Ю. Маркова, Н.Б. Михайлова, А.С. Тер-Григорян, Ю.А. Криволапов: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.Yu. Markova, N.B. Mikhailova, A.S. Ter-Grigoryan, Yu.A. Krivolapov: concept and design development, data collection, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

Ю.А. Криволапов / Yu.A. Krivolapov: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 25.07.2022. Принята к публикации: 19.08.2022.

Article submitted: 25.07.2022. Accepted for publication: 19.08.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-60-66



Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Резолюция Совета экспертов, посвященного вопросам диагностики и лечения миелопролиферативных новообразований, существующим стандартам и возможности их реализации в условиях реальной клинической практики в России. Онкогематология 2022;17(4):60–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-60-66

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N. Resolution of the Expert Council on the issues of diagnosis and treatment of myeloproliferative neoplasms, existing standards and the possibility of their implementation in real clinical practice in Russia. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):60–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-60-66

Резолюция Совета экспертов, посвященного вопросам диагностики и лечения миелопролиферативных новообразований, существующим стандартам и возможности их реализации в условиях реальной клинической практики в России

16 октября 2021 г.

Несмотря на определенные успехи в диагностике и терапии миелопролиферативных новообразований (МПН), в настоящее время для гематологов России остаются не решенными критически важные для организации эффективной и всеобъемлющей медицинской помощи вопросы (регистрация и учет пациентов в регионах, доступность диагностических методов и терапевтических опций).

Для обсуждения актуальных вопросов эпидемиологии, диагностики и лечения МПН в России 16 октября 2021 г. был проведен Совет экспертов для анализа ситуации и формирования рекомендаций по следующим вопросам:

- состояние учета пациентов с МПН, регистры пациентов;
- состояние диагностики МПН в России;
- роль пациентских организаций в решении административных вопросов больных с МПН;
- пути оптимизации и повышения доступности терапии рукусолитинибом для больных с МПН.

Эпидемиология и учет больных с миелопролиферативными новообразованиями в России. Оценка эпидемиологических показателей

Клинические исследования не позволяют в полной мере оценить эпидемиологию МПН по ряду причин, включая нерепрезентативность выборок вследствие использования жестких критериев отбора и выбывания пациентов [1, 2]. Несмотря на ряд недостатков сбора данных из реальной клинической практики (гетерогенность популяций и данных, потерянные данные и отсутствие строгих методологических подходов), подобные исследования позволяют получить информацию о реальной структуре и особенностях популяции пациентов с МПН [3, 4]. На сегодняшний день в России отсутствуют качественные открытые источники данных об эпидемиологической ситуации в отношении Ph-негативных МПН.

Большинство участников Совета экспертов отметили, что методологически проработанный учет больных с МПН в настоящее время отсутствует. При этом

используемые на государственном уровне эпидемиологические инструменты (статистические формы и онкологический регистр) не позволяют выполнять адекватную регистрацию случаев МПН. Таким образом, происходит искажение статистических данных по МПН. Ряд специалистов проводят регистрацию случаев Ph-негативных МПН по коду Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) C92.7 (другой миелоидный лейкоз) с указанием нозологического варианта.

Перспективы разработки регистра миелопролиферативных новообразований

В ряде гематологических центров России ведутся локальные регистры пациентов с МПН. В то же время большинство специалистов отметили, что для ведения качественного регистра необходимо дополнительное кадровое обеспечение гематологических служб. Одним из наиболее проработанных к настоящему моменту является регистр МПН Московского городского гематологического центра. Работа регистра основана

на собственном программном обеспечении, техническую поддержку которого осуществляют специалисты по программированию, а ввод данных производит обученный средний медицинский персонал под контролем врача-гематолога. При этом функционал регистра позволяет выполнять автоматизированную стратификацию риска у больного с МПН.

В будущем источником данных об эпидемиологии МПН в нашей стране должен стать государственный регистр, запуск которого требует разработки законодательной базы и выделения финансирования. Несмотря на такие недостатки клинических регистров, как случаи неполной отчетности, регистрация заболеваний без полноценного подтверждения и относительно небольшие темпы включения в регистры пожилых пациентов, лишь эпидемиологические регистры позволяют в полной мере оценить заболеваемость и распространенность МПН.

По мнению экспертов, обеспечение ведения федерального регистра необходимо за счет государства. Регистр, по мнению экспертов, должен иметь ежедневную практическую ценность для клиницистов, например предоставлять данные для определения потребности в диагностических манипуляциях и лекарственном обеспечении.

Таким образом, определены **основные текущие проблемы эпидемиологического учета МПН:**

- отсутствие централизованного национального регистра;
- существующие инструменты статистического учета не отвечают практическим потребностям;
- отсутствие в регионах России программного обеспечения, необходимого для ведения регистра;
- отсутствие должного финансирования для ведения крупного регистра;
- недостаток кадрового обеспечения.

Был предложен ряд решений, которые могут позволить улучшить оценку эпидемиологии МПН в России:

- разработка нормативной базы для эпидемиологического учета МПН;
- создание федерального регистра МПН с государственным финансированием;
- учет практической значимости регистра для планирования работы гематологических служб, в том числе в отношении обеспечения диагностикой и лекарственными средствами;
- там, где возможно, вести регистр МПН с использованием существующей базы электронных историй болезни. При этом оценивать полноту сведений в базе данных.

Диагностика миелопролиферативных новообразований в России

Существенную проблему представляет некорректная диагностика МПН. По мнению экспертов, в 30–40 % случаев МПН диагноз устанавливается не в со-

ответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2016) [3–7].

В соответствии с МКБ-10 для кодирования МПН в России необходимо использование кодов МКБ D45, D47.3, D47.4 [6, 7]. При этом учет МПН необходимо проводить с применением онкологических кодов, что требует перехода на МКБ-11.

Действующие критерии постановки диагноза первичного миелофиброза (ПМФ), истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) включают обязательное патоморфологическое исследование костного мозга и определение наличия мутации в генах *JAK2*, *MPL* и *CFLR*. Так, определение мутации в экзоне 14 или 12 гена *JAK2V16F* является одним из 3 обязательных критериев диагноза ИП, одним из 4 обязательных критериев диагноза ЭТ и одним из 3 обязательных критериев диагноза ПМФ как на префиброзной стадии, так и при наличии фиброза [8].

Необходимо учитывать, что с 2022 г. клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, приобретают статус основополагающего документа в вопросах организации медицинской помощи населению по конкретной нозологии и становятся обязательными для исполнения.

Доступность диагностики

Эксперты рассмотрели результаты опроса, проведенного в 23 гематологических центрах России. В 30 % центров по ряду технических или экономических причин недоступна трепанобиопсия. Гистохимическое исследование костного мозга в целях оценки выраженности ретикулинового фиброза выполняют лишь в половине центров. При этом около трети центров сообщили, что для проведения трепанобиопсии необходимо дополнительное обучение специалистов. Также многие эксперты указали на недостаточную квалификацию патоморфологов локальных лабораторий.

Минимальный объем молекулярно-генетического тестирования (определение мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*) выполняют лишь в 20 % центров, а дополнительные исследования (например, определение мутации в генах *DNMT3A*, *IDH1/2*, *ASXL1* и *EZH2*) — только в одном центре, принявшем участие в опросе [8–10]. Молекулярную диагностику в России в настоящее время выполняют на базе частных лабораторий, других медицинских организаций в регионе или на базе федеральных центров. Проведение цитогенетического исследования костного мозга возможно только в трети опрошенных центров. Таким образом, большинство учреждений также используют для этого диагностического метода ресурсы других медицинских организаций.

Несмотря на то что с 2020 г. на федеральном уровне в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) предусмотрены отдельные тарифы в дневном стационаре на проведение молекулярно-генетических исследований для верификации онкологического диагноза, во многих регионах по-прежнему не налажена

диагностика по причине отсутствия собственных лабораторных мощностей, отвечающих современным требованиям к оснащению, или из-за отсутствия возможности заполнить мощности существующих лабораторий, что ставит вопрос об окупаемости. Организация лабораторных мощностей осложняется также низкой мотивацией региональных специалистов в вопросе организации лабораторных исследований (требует больших временных затрат на согласование на всех уровнях), а также дефицитом специализированных кадров (например, врачей-патологоанатомов).

Существенную проблему для включения в тарифы ОМС молекулярно-генетического и цитогенетического тестирования представляет собой отсутствие зарегистрированных на территории России тест-систем для ряда исследований (в частности, системы тестирования наличия мутации *FLT3*+ и др.). Ряд экспертов указали на то, что оценка дополнительных мутаций должна быть возложена на референсные центры, поскольку на локальном уровне потребность в таких исследованиях существенно ниже порога рентабельности.

Во многих центрах молекулярно-генетическую диагностику поддерживают спонсорские программы, однако эксперты отметили, что отправка биоматериалов связана с большим объемом документооборота для врача, а поддержка спонсоров продолжается в течение ограниченного периода времени.

Опыт экспертов показывает, что для ряда регионов проблемы диагностики МПН относятся к вопросам организации здравоохранения. По этой причине эксперты отметили, что для расширения возможностей диагностики в регионах необходима разработка алгоритма организации диагностической службы, который позволит внедрить диагностику МПН в регионе в систему ОМС.

Таким образом, к основным проблемам диагностики МПН в России эксперты отнесли:

- отсутствие в ряде центров возможностей для выполнения трепанобиопсии;
- недостаточный уровень квалификации патоморфологов;
- тарифы ОМС не покрывают стоимость необходимых молекулярно-генетических и цитогенетических исследований;
- малые объемы ОМС на доступные диагностические исследования;
- отсутствие программы включения исследований в федеральную и территориальные программы государственных гарантий расширения покрытия диагностики в рамках ОМС, а именно включения в тарифы ОМС исследования на наличие специфические мутаций, влияющих на прогноз развития заболевания;
- отсутствие и/или сложности с регистрацией специфических тест-систем на определение мутаций.

Эксперты предложили следующие шаги для решения проблем диагностики МПН:

- организация «круглых столов» и мастер-классов с привлечением организаторов гематологических служб регионов для обучения работе в системе ОМС и, в частности, особенностям применения диагностических клинико-статистических групп (КСГ);
- организация школ для патоморфологов с вовлечением ведущих специалистов по диагностике МПН.

Лечение миелопролиферативных новообразований в России

В рамках национального исследования «Качество жизни пациентов с МПН и отношение пациентов и врачей к проблемам заболевания и лечения» в 1-й линии терапии гидроксикарбамид получали 55,2 % больных ПМФ, 55,7 % пациентов с ЭТ и 68,4 % пациентов с ИП, терапию руксолитинибом — 31 % больных ПМФ. При этом эксперты отметили, что реальная доля больных, обеспеченных руксолитинибом, существенно ниже. При этом в большинстве случаев (81 %) гематологи были полностью или в целом удовлетворены эффектом от используемой терапии МПН [11]. Тем не менее недостаточное обеспечение руксолитинибом остается насущной проблемой для большинства центров России.

В ходе Совета экспертов специалисты указали на существенное расхождение реальной клинической практики с алгоритмами терапии, представленными в клинических рекомендациях. Среди нуждающихся в руксолитинибе больных терапией обеспечены не более 23 % пациентов с ПМФ и 13 % пациентов с ИП. С момента назначения терапии до фактического начала лечения обычно проходит около 3 мес, однако срок получения препарата может достигать 9–11 мес. Другой проблемой терапии руксолитинибом является позднее его назначение для пациентов с продвинутыми стадиями заболевания. При этом раннее назначение эффективной терапии способствует достижению лучших результатов лечения [12–14].

Лекарственное обеспечение больных с МПН осуществляется преимущественно за счет бюджетов субъектов Российской Федерации, несмотря на их орфанный статус и необходимость целевого (централизованного) обеспечения таких пациентов. Вследствие дефицита бюджетов регионов, а также низкого приоритета МПН среди региональной администрации (по сравнению с более распространенными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др.) финансирование терапии МПН остается недостаточным, что ведет к сложностям в лекарственном обеспечении: недоступности инновационной таргетной терапии для данной группы пациентов, задержке и перерывам в закупке и др. В результате МПН характеризуется высокой летальностью, что вносит отрицательный вклад в показатели смертности регионов. Так, средняя продолжительность жизни пациента с ПМФ составляет 5,7 года. От 10 до 30 % пациентов погибают в результате трансформации ПМФ в острый миелоидный

лейкоз, 50 % — от осложнений, связанных с заболеванием (портальной гипертензии, кровотечений, инфекций, тромбозов, прогрессирования), и 20 % — от других причин (например, осложнений, связанных с трансплантацией костного мозга) [3, 9, 15].

Как отметили некоторые специалисты, решение проблемы недостатка финансирования лечения МПН возможно путем централизации лекарственного обеспечения этой группы пациентов и, соответственно, включения данной группы заболеваний в перечень высокозатратных нозологий (ВЗН) программы «14 ВЗН».

Кроме этого, с 2021 г. при оплате медицинской помощи в сегменте ОМС по профилю «онкология» к «Злокачественным заболеваниям лимфоидной и кроветворной тканей» кроме гематологических диагнозов с кодами МКБ-10 «С» также были отнесены диагнозы с кодами МКБ D45–D47, в том числе ПМФ и ИП. Таким образом, данные заболевания признаны злокачественными, т. е. патологией с высокой летальностью, требующей назначения дорогостоящей противоопухолевой таргетной терапии, затраты на которую могут возмещаться через канал ОМС по профилю «онкология».

С 2021 г. для терапии пациентов лекарственными препаратами анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации группы «L» (руксолитиниб относится к АТХ L01XE) выделены специальные КСГ с соответствующим классификационным критерием, а часть дорогостоящих препаратов с кодом «L» выделены в так называемый перечень «22 МНН». Однако препарат руксолитиниб в указанный перечень не вошел.

Некоторые специалисты отметили, что в системе КСГ они используют для покрытия терапии коды ds19.067, ds19.068, ds19.069, ds19.070 для дневного стационара или st19.094, st19.095, st19.096 для круглосуточного стационара (злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия, взрослые, уровень 3). При этом стоимость одного случая в рамках указанных кодов КСГ варьирует между регионами и составляет от 6 до 80 тыс. руб., что не обеспечивает достаточного финансирования для покрытия таргетной терапии.

По мнению экспертов, важным аспектом является решение вопроса об увеличении финансирования МПН в канале ОМС, в частности расширение схем терапии злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей за счет инновационных таргетных препаратов с соответствующим уровнем возмещения.

Представители пациентской организации отметили, что готовы оказывать существенную поддержку врачам и организаторам здравоохранения в работе по совершенствованию лекарственного обеспечения, в том числе при прямых коммуникациях на федеральном и региональном уровнях.

Таким образом, **в настоящее время лекарственное обеспечение пациентов с МПН в России сталкивается со следующими сложностями:**

- недостаточное целевое финансирование медицинской помощи, в частности лекарственного обеспечения, для пациентов с МПН;
- отсутствие МПН в списке федеральной программы поддержки терапии высоkozатратных нозологий (перечень 14 ВЗН);
- недостаточное количество схем лекарственной терапии с применением инновационных таргетных препаратов, возмещение которых возможно и экономически целесообразно в сегменте ОМС;
- руксолитиниб назначают на продвинутых стадиях заболевания, что потенциально может снижать эффективность данной терапии.

Экспертами предложены следующие основные шаги для решения указанных проблем:

- работа с региональными министерствами (департаментами) здравоохранения в целях повышения осведомленности о неудовлетворенных потребностях пациентов с МПН, в том числе решение вопросов целевого финансирования лекарственного обеспечения, реализация специализированных целевых программ по развитию гематологической службы и включение МПН в региональные перечни льготного обеспечения;
- вовлечение организации пациентов в коммуникации с региональными и федеральными чиновниками здравоохранения, включая территориальные фонды ОМС;
- работа с врачами в регионах в отношении терапии пациентов с МПН в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Ph-негативных МПН.

Заключение

В ходе Совета экспертов обсужден ряд проблем, с которыми на сегодняшний день сталкивается здравоохранение, предложены шаги по улучшению состояния эпидемиологического учета, диагностики и терапии МПН. К стратегическим инициативам следует отнести следующие мероприятия:

- разработка нормативной базы и создание федерального регистра МПН, финансируемого государством;
- организация молекулярно-генетической диагностики с возможностью исследования специфических мутаций, с соразмерным возмещением за счет средств ОМС;
- обеспечение терапией всех нуждающихся пациентов с МПН, для чего необходимо выделение целевых средств в бюджетах субъектов Российской Федерации (региональное льготное обеспечение), а также увеличение тарифа на применение таргетной терапии пациентов с МПН в стационарных условиях. В перспективе эксперты подчеркнули значимость федерализации лекарственного обеспечения МПН путем включения нозологии в перечень ВЗН.

В рамках реализации стратегических инициатив, в частности, предложены следующие мероприятия:

- разработка нормативной базы для эпидемиологического учета МПН;
- создание федерального регистра МПН с государственным финансированием;
- учет практической значимости регистра для планирования работы гематологических служб, в том числе в отношении обеспечения диагностикой и лекарственными средствами;
- там, где возможно, в ближайшее время приступить к ведению регистра МПН с использованием существующей базы электронных историй болезни. При этом оценивать полноту сведений в базе данных;
- создание алгоритма организации работы диагностической службы в гематологии в субъектах Российской Федерации;
- организация «круглых столов» и мастер-классов с привлечением организаторов гематологических служб регионов для обучения работе в системе ОМС и, в частности, особенностям применения диагностических КСГ;
- повышение уровня квалификации патоморфологов и других специалистов в вопросах проведения лабораторных исследований, в частности трепано-биопсии;

- работа с региональными министерствами (департаментами) здравоохранения в целях повышения осведомленности о неудовлетворенных потребностях пациентов с МПН, в том числе решение вопросов целевого финансирования лекарственного обеспечения, реализация специализированных целевых программ по развитию гематологической службы и включение МПН в региональные перечни льготного обеспечения;
 - вовлечение организации пациентов в коммуникации с региональными и федеральными чиновниками здравоохранения, включая территориальные фонды ОМС;
 - работа с врачами в регионах в отношении терапии пациентов с МПН в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Ph-негативных МПН.
- Резолюция принята единогласно.

Материал подготовили

д.м.н. Анаит Левоновна Меликян,

(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России);

к.м.н. Ирина Николаевна Суборцева

(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России)

Участники Совета экспертов:

Меликян Анаит Левоновна, д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Суборцева Ирина Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения заболеваний системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Виноградова Ольга Юрьевна, д.м.н., заведующая Московским городским гематологическим центром ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Глонина Наталья Николаевна, заведующая отделением гематологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края; главный гематолог Хабаровского края (Хабаровск)

Димов Георгий Павлович, к.м.н., врач-гематолог ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1»; научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск)

Есефьева Наталья Борисовна, заведующая отделением гематологии ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; главный внештатный специалист по гематологии Ульяновской области (Ульяновск)

Иванова Мария Олеговна, к.м.н., заведующая гематологическим отделением поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Комарцева Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ РО «Ростовская областная клиническая больница» (Ростов-на-Дону)

Ломаиа Елизавета Галактионовна, к.м.н., заведующая НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Морозова Елена Владиславовна, к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Нередько Юлия Сергеевна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (Ставрополь)

Сендерова Ольга Михайловна, к.м.н., консультативно-диагностическая поликлиника ГБУЗ «Иркутская область «Знак почета» областная клиническая больница»; ООО «Клиника Байкал-Медикл»; ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (Иркутск)

Шуваев Василий Анатольевич, д.м.н., клинко-диагностическое отделение гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург)

Черных Юлия Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммуноотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Матвеева Лилия Федоровна, Всероссийское общество онкогематологии «Содействие» (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Чабаева Ю.А. и др. Предварительные результаты регистра больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в РФ. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(2):305. Subortseva I.N., Melikyan A.L., Chabaeva Yu.A. et al. Preliminary results of the Register of patients with myelofibrosis and polycythemia vera with constitutional symptoms in routine clinical practice in the Russian Federation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(2):305. (In Russ.).
2. Melikyan A., Subortseva I., Baryshniikova D. et al. Epidemiological, clinical, molecular and genetic characteristics of primary myelofibrosis in the Russian Federation. *HemaSphere* 2019;3(S1):994–5.
3. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миело-пролиферативные новообразования. СПб.: Литтерра; М.: Литтерра, 2016. 298 с. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Saint Petersburg: Litterra; Moscow: Litterra, 2016. 298 p. (In Russ.).
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. Ed.: C. Gonthier. 2011. P. 13.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
6. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). *Гематология и трансфузиология* 2018;63(3):275–315. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2018;63(3):275–315. (In Russ.).
7. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298 Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
8. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3835–49. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3835
9. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895–901. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449
10. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология* 2021;14(1):129–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137 Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A. et al. Current view on diagnosis and treatment of classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):129–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137
11. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабиц Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миело-пролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. *Клиническая онкогематология* 2022;15(2):176–97. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197 Ionova T.I., Andreevskaya E.A., Babich E.N. et al. Current quality-of-life aspects in patients with classical Ph-negative

- myeloproliferative neoplasms in the Russian Federation: results and discussion of the national observational program MPN-QoL-2020. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(2):176–97. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197
12. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Актуальные вопросы таргетной терапии истинной полицитемии. *Клиническая онкогематология* 2021;14(3):355–60. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-355-360
Melikyan A.L., Subortseva I.N. Current issues of targeted therapy of polycythemia vera. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(3):355–60. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-355-360
 13. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. *Клиническая онкогематология* 2020;13(3):335–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
Lomaia E.G., Siordiya N.T., Senderova O.M. et al. Early response and long-term outcomes of ruxolitinib therapy in myelofibrosis: multicenter retrospective study in 10 centers of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(3):335–45. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
 14. Виноградова О.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):471–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
Vinogradova O.Yu., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. et al. Targeted therapy of myelofibrosis. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):471–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
 15. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59(3):171–91. DOI: 10.3322/caac.20009

Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмочитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение

М.В. Фирсова, Н.В. Рисинская, М.В. Соловьев, Т.Н. Обухова, М.А. Кислицына, Е.Е. Никулина, И.А. Якутик, Т.В. Абрамова, А.Б. Судариков, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Майя Валерьевна Фирсова firs-maia@yandex.ru

Введение. Множественная миелома, осложненная экстрамедуллярной плазмочитомой, – неблагоприятный вариант заболевания. Остается неизвестным, что является триггером, запускающим опухолевую трансформацию. В обзоре представлены данные литературы о патогенезе экстрамедуллярного поражения, а также приведен клинический пример разностороннего изучения опухолевого субстрата.

Цель исследования – изучение молекулярно-биологических характеристик опухолевого субстрата костного мозга и экстрамедуллярной плазмочитомы с помощью различных методов.

Материалы и методы. Пациентка, 55 лет, поступила с диагнозом множественной миеломы, протекающей с экстрамедуллярной плазмочитомой забрюшинного пространства. Была выделена ДНК из образцов различной локализации (плазма крови, CD138⁺-клетки костного мозга, клетки плазмочитомы и буккального эпителия). Профиль коротких tandemных повторов (STR) ДНК из полученных образцов исследовали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом. Проводили флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) CD138⁺-клеток костного мозга с использованием различных ДНК-зондов, также сравнительную геномную гибридизацию на микроматрице (arrayCGH) ДНК плазмочитомы. Мутационный профиль генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* изучали методом секвенирования по Сэнгеру в образцах опухоли различной локализации.

Результаты. Проводимая индукционная терапия (VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), VRD (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон), терапия даратумумабом) была неэффективной, констатирована смерть через 4 мес после возникновения первых клинических проявлений. При сопоставлении STR-маркеров опухолевой свободно циркулирующей в плазме ДНК (сДНК плазмы), CD138⁺-клеток костного мозга, плазмочитомы наибольшее количество вовлеченных локусов выявлено именно в ДНК плазмочитомы. Мутация в гене *NRAS* обнаружена только в ДНК плазмочитомы. Это свидетельствует о присутствии в экстрамедуллярной плазмочитоме другого клона опухолевых клеток. При молекулярном кариотипировании плазмочитомы методом arrayCGH выявлены перестройки множества хромосом. Биаллельная делеция локуса 1p32.3, амплификация 1q21, перестройка в локусе 8q24 и del17p13 подтверждены при молекулярном кариотипировании методом arrayCGH и при FISH-исследовании в костном мозге и плазмочитоме.

Заключение. Разностороннее молекулярно-генетическое исследование субстрата экстрамедуллярной плазмочитомы необходимо для понимания механизмов патогенеза и на этой основе – для разработки дифференцированных терапевтических подходов.

Ключевые слова: множественная миелома, экстрамедуллярная плазмочитома, метод arrayCGH, STR-профилеирование, *NRAS*

Для цитирования: Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. и др. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмочитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение. Онкогематология 2022;17(4):67–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80

Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case

M. V. Firsova, N. V. Risinskaya, M. V. Solovlev, T. N. Obukhova, M. A. Kislitsyna, E. E. Nikulina, I. A. Yakutik, T. V. Abramova, A. B. Sudarikov, A. M. Kovrigina, L. P. Mendeleva

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

Contacts: Mayya Valer'evna Firsova firs-maia@yandex.ru

Background. Multiple myeloma complicated by extramedullary plasmacytoma is an unfavorable variant of the disease. It remains unknown what triggers tumor transformation. The review presents literature data on the pathogenesis of extramedullary disease, as well as a clinical example of a comprehensive study of the tumor substrate.

Aim. To study the molecular and biological characteristics of the tumor substrate of the bone marrow and extramedullary plasmacytoma using various research methods.

Materials and methods. A 55-year-old patient was admitted to National Medical Research Center for Hematology with a diagnosis of multiple myeloma occurring with extramedullary plasmacytoma of the retroperitoneal space. DNA was isolated from samples of different localization (blood plasma, CD138⁺ bone marrow cells, plasmacytoma and buccal epithelial cells). The profile of short tandem DNA repeats (STR) from the obtained samples was studied by multiplex polymerase chain reaction followed by fragment analysis. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) of bone marrow CD138⁺ cells was performed using various DNA probes. Comparative genomic hybridization on a microarray (arrayCGH) plasmacytoma DNA was also performed. The mutation profile of the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes was studied by Sanger sequencing in tumor samples of various localizations.

Results. The induction therapy (VCD (bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone), VRD (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone), daratumumab therapy) was ineffective, death occurred 4 months after the first clinical manifestations appeared. Comparison of STR markers of circulating cell-free tumor DNA (cfDNA), CD138⁺ bone marrow cells, and plasmacytoma revealed the largest number of involved loci exactly in plasmacytoma' DNA. A mutation in the *NRAS* gene was found only in plasmacytoma' DNA. This indicates the presence of another clone of tumor cells in the extramedullary plasmacytoma. Molecular karyotyping of plasmacytoma using the arrayCGH method revealed rearrangements of many chromosomes. 1p32.3 bi-allelic deletion, amplification of 1q21, 8q24/MYC rearrangements and del17p13 were confirmed by arrayCGH molecular karyotyping and FISH studies in bone marrow and plasmacytoma.

Conclusion. A comprehensive molecular genetic study of the extramedullary plasmacytoma' substrate is necessary to understand the pathogenesis mechanisms and, on this basis, to develop differentiated therapeutic approaches.

Keywords: multiple myeloma, extramedullary plasmacytoma, arrayCGH, STR profiling, *NRAS*

For citation: Firsova M.V., Risinskaya N.V., Solovov M.V. et al. Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):67–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки. ММ на сегодняшний день неизлечима, однако благодаря новым препаратам таргетного воздействия и высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в ряде случаев удается контролировать заболевание, рассматривать его как хроническое. Течение болезни вариabельно — от медленно прогрессирующего процесса до молниеносных форм. Это зависит от степени эволюции опухолевого клона, величины опухолевой нагрузки, наличия неблагоприятных факторов риска.

Согласно актуальным критериям, разработанным Международной рабочей группой по изучению множественной миеломы (IMWG-2014), для диагностики заболевания требуется обнаружение субстрата опухоли (выявление более 10 % плазматических клеток в костном мозге или гистологически доказанной плазмцитомы) в сочетании с признаками симптомокомплекса CRAB и/или маркерами опухолевой активности [1].

Один из возможных критериев ММ — плазмцитомы, однако она возникает не у всех больных. До настоящего времени нет унифицированной классификации плазмцитом, что обуславливает путаницу в терминологии и частоте встречаемости. Так, в научной литературе присутствует множество различных терминов: мягкотканый компонент, экстрамедуллярное поражение, костная, внутрикостная, внекостная,

экстрамедуллярная плазмцитомы. Несмотря на многообразие дефиниций, речь идет о 2 видах плазмцитом: анатомически связанных с костью и возникающих автономно в различных органах и тканях. Одни авторы к термину «экстрамедуллярное поражение» относят все новообразования при ММ, ассоциированные с костью и анатомически разобщенные с ней [2–4]. Другие эксперты считают важным дифференцировать эти 2 типа плазмцитом, называя экстрамедуллярными только поражения, возникающие вследствие гематогенного распространения опухолевой клетки в органы и ткани [5–7].

Анализ данных литературы и собственный опыт позволили нам сделать вывод о важности разграничения плазмцитом на 2 разных вида — костные и экстрамедуллярные. Примерно у трети пациентов в дебюте ММ выявляются новообразования, ассоциированные с костью, разрушающие корковый слой и выходящие за ее пределы, — костные плазмцитомы. Более редкий вариант поражения — экстрамедуллярная плазмцитомы — может возникнуть в любом органе и ткани без непосредственной анатомической связи с костными структурами. Это происходит вследствие распространения опухолевой плазматической клетки за пределы костного мозга гематогенным путем.

Экстрамедуллярная плазмцитомы при ММ — фактор крайне неблагоприятного прогноза, характеризующийся, как правило, нестойким противоопухолевым ответом (или отсутствием такового), агрессивным течением, крайне неблагоприятными показателями

выживаемости, несмотря на весь спектр современной противоопухолевой терапии. Экстрamedулярное поражение при ММ является редким событием — 1,7–4,5 % в дебюте заболевания [7]. Такая частота встречаемости не позволяет набрать большую когорту пациентов — в литературе представлены результаты исследований плазмцитом на малых выборках больных [5, 8, 9]. Сложности в изучении патогенеза экстрamedулярного поражения при ММ обусловлены не только тем, что экстрamedулярная плазмцитома — казуистическое явление. В случае если диагноз ММ верифицирован, выполнение биопсии плазмцитомы не входит в диагностический алгоритм. Кроме этого, анатомическое расположение плазмцитомы иногда создает технические сложности для выполнения биопсии. Таким образом, всестороннее исследование субстрата плазмцитом на значительной когорте лимитировано малым объемом диагностического материала.

Для понимания основных процессов канцерогенеза следует помнить о нормальном функционировании клеточного цикла. В норме факторы роста связываются с определенными рецепторами на поверхности клетки, передача информации в ядро осуществляется через ряд биохимических процессов, лежащих в основе каскадной сигнальной трансдукции. Протоонкогенами называют гены, кодирующие белки, в норме участвующие в сигнальных каскадах (например, гены семейства *RAS*, *MYC*, *MAF*). Гены-супрессоры опухоли кодируют белки, контролирующие переход от одной стадии клеточного цикла к другой. Наиболее известные гены-супрессоры — *TP53*, *RBI*, *APC*. Так, ген-супрессор опухоли *TP53* кодирует белок p53 («страж генома»), ответственный за репарацию ДНК и апоптоз [10].

При патологии вследствие накопления мутаций, дефектов митоза, нарушения регуляции критических генов клетка приобретает свойства, отличающие ее от нормальной. Один из механизмов онкогенеза — трансформация протоонкогенов в онкогены вследствие различных aberrаций: точечных мутаций, транслокаций, инсерций, амплификаций. Другим механизмом канцерогенеза является нарушение функции генов-супрессоров опухоли. Наследование мутантного аллеля-супрессора опухоли объясняет семейные случаи некоторых неоплазий.

Патогенез экстрamedулярного поражения при ММ в настоящее время продолжает активно изучаться. В качестве одного из возможных механизмов рассматривается разобщение опухолевой плазматической клетки и стромального микроокружения костного мозга посредством утраты на поверхности миеломной клетки молекул клеточной адгезии (CD56, CD44, VLA-4), хемокиновых рецепторов (CXCR4) [5, 8, 11]. Предполагается участие фермента гепараназы 1 (HPSE1), который разрушает гепарансульфаты внеклеточного матрикса и стимулирует ангиогенез, что приводит к опухолевой диссеминации [12]. Мутации в генах RAS-RAF-MAP-киназного пути также могут быть

триггерами распространения миеломной клетки за пределы костного мозга при формировании плазмцитом [13]. Известно, что у больных ММ с экстрamedулярными плазмцитомами, по сравнению с пациентами без таковых, значительно чаще наблюдаются цитогенетические аномалии высокого риска. Такие aberrации, как t(4;14), амплификация 1q21, встречаются более чем у 50 % больных с экстрamedулярным поражением, а перестройка гена *MYC* и del17p13 — более чем у 35 % пациентов [14–16]. Для сравнения: t(4;14) в общей популяции больных ММ выявляется в 15 % случаев, а частота встречаемости del17p13 не превышает 10 %.

Общим механизмом прогрессии и диссеминации опухолевых клеток при различных неоплазиях является нестабильность генома. Потеря гетерозиготности — проявление генетической нестабильности, характеризующееся утратой одного из аллелей в участках генома, для которых исходно был характерен полиморфизм. Закономерно, что с течением времени происходят усугубление генетических нарушений, увеличение числа вовлеченных локусов с потерей гетерозиготности. Чем дальше эволюционирует опухолевый клон, тем более сложные генетические дефекты определяются в опухолевых клетках. Изменчивость свойств опухоли — необходимый механизм, который позволяет злокачественным клеткам избегать иммунологического надзора, адаптироваться к новым условиям среды. Известно, что с течением времени формируется множество гетерогенных опухолевых клонов с различными генетическими нарушениями, определяющими их способность к метастазированию, инвазии, лекарственной устойчивости. Наиболее агрессивный клон составляет большую часть клеток опухолевого субстрата. Для ММ также характерно генетическое разнообразие опухолевых клонов. Это подтверждается результатами исследования, доказавшими гетерогенность генетических изменений опухолевых клеток, локализованных в анатомически разобщенных областях тела [17]. Стадии симптоматической ММ предшествует длительно протекающая фаза заболевания, называемая моноклональной гаммапатией неясного значения. С течением времени происходит накопление мутаций, приводящих к селекции опухолевого клона, что соответствует переходу моноклональной гаммапатии неясного значения в фазу тлеющей, а затем и симптоматической ММ. Считается, что экстрamedулярное поражение, как и плазмклеточный лейкоз, — результат селекции крайне агрессивного клона опухолевых клеток. Однако сегодня неясно, что является триггером, запускающим такую опухолевую трансформацию, а также не разработаны подходы к терапии, позволяющие говорить об успехе лечения ММ, осложненной экстрamedулярной плазмцитомой.

Таким образом, разностороннее молекулярно-генетическое исследование субстрата экстрamedулярной плазмцитомы является важнейшим базисом

для понимания механизмов утраты связи опухолевой клетки с костномозговой нишей.

Цель исследования — изучение молекулярно-биологических характеристик костного мозга, экстрамедуллярной плазмцитомы с помощью различных методов исследования у пациентки с ММ.

Клинический случай

Пациентка, 55 лет, считала себя больной с июля 2021 г., когда отметила появление болевого синдрома, отека правой ноги. По данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей выявлен илеофemorальный тромбоз справа, пристеночный тромбоз нижней полой вены. При магнитно-резонансной томографии таза выявлялось объемное инфильтративное новообразование в полости малого таза размером $130 \times 100 \times 280$ мм с вовлечением внутренних органов. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата новообразования малого таза обнаружен массивный диффузный инфильтрат из крупных клеток с плазмобластной морфологией, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Клетки инфильтрата экспрессировали CD138, MUM1, циклин D1, отмечалась рестрикция λ -цепи. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 80 % положительных клеток.

С подозрением на парапротеинемический гемобластоз в сентябре 2021 г. больная поступила в НМИЦ гематологии в тяжелом состоянии, обусловленном анемией, острым повреждением почек, отеком синдромом, инфекционными осложнениями.

Для молекулярно-генетических исследований была выделена ДНК из образцов различной локализации (плазмы крови, CD138⁺-клеток костного мозга, клеток плазмцитомы, клеток буккального эпителия). Профиль коротких tandemных повторов (STR) ДНК из полученных образцов исследовали относительно STR-профиля контрольной ДНК пациентки, выделенной из ее буккального эпителия, методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (набор COReDIS Plus, Гордиз, Россия) с последующим фрагментным анализом. Проведена позитивная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя. Чистота полученной фракции клеток составила 48 %.

В дальнейшем выполняли флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) полученных клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, t(11;14), 8q14/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 и множественных трисомий (MetaSystems, Германия). Также выполнена сравнительная геномная гибридизация на микроматрице (arrayCGH) ДНК плазмцитомы. Выделение ДНК из клеток плазмцитомы проводили методом фенол-хлороформной экстракции. ArrayCGH была выполнена с помощью микроматрицы высокой плотности, специально разработанной для гематологических заболеваний компании OGT 8x60k+SNP

(Oxford Gene Technology, Великобритания) с использованием платформы Agilent (Agilent Technology, США). Референсная женская ДНК для анализа была взята от компании OGT (Великобритания). Определение вариаций числа копий ДНК (CNVs), кариотипирование проводили по данным измерения интенсивности сигнала с зондов от референсной и исследуемой ДНК, гибридизованных на слайде. Данные обработаны с помощью программы CytoSure™ Interpret Software. Патогенные CNVs оценены в клинической базе DECIPHER v.11.0.

Мутационный профиль генов KRAS, NRAS, BRAF изучали методом секвенирования по Сэнгеру в свободно циркулирующей в плазме ДНК (сДНК плазмы), ДНК из CD138⁺-клеток костного мозга, ДНК плазмцитомы.

При обследовании больной в НМИЦ гематологии в гемограмме выявлены анемия (уровень гемоглобина 77 г/л), тромбоцитопения (количество тромбоцитов 123×10^9 /л), количество лейкоцитов $7,71 \times 10^9$ /л, при этом в лейкоцитарной формуле определялись плазматические клетки (1 %). По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровней мочевины (18 ммоль/л), креатинина (324 мкмоль/л), общего кальция (2,76 ммоль/л), активности лактатдегидрогеназы (356 Ед/л). В миелограмме плазматические клетки составляли 30 %.

Результат гистологического исследования трепано-биоптата костного мозга: костномозговые полости заполнены гиперклеточным костным мозгом за счет массивных скоплений из зрелых плазматических клеток. При FISH-исследовании CD138⁺-клеток костного мозга в 90 % ядер выявлены t(11;14)(q13;q32), del17p13/TP53, перестройка в локусе 8q24, амплификация 1q21 (от 1 до 4 дополнительных сигналов) и биаллельная делеция CDKN2C/1p32. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлялись следовая секреция парапротеина D λ , свободные легкие λ -цепи (СПЦ- λ) 392 мг/л, экскреция белка Бенс-Джонса λ (BJ λ) 0,7 г/сут, β 2-микроглобулин составлял 38,8 мг/л.

При компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза в забрюшинном пространстве определялось массивное опухолевое образование с неровным, бугристым контуром, заполняющее весь объем полости малого таза. Суммарный размер опухоли составлял 170×95 мм, вертикальная протяженность — до 285 мм (рис. 1).

По данным компьютерной томографии других отделов скелета выявлен распространенный остеодеструктивный процесс, плазмцитомы других локализаций не обнаружены.

Таким образом, результаты обследования позволили установить диагноз: ММ, протекающая с секрецией D λ , СПЦ- λ , экскрецией BJ λ , массивной экстрамедуллярной плазмцитомой забрюшинного пространства с плазмобластной морфологией, распространенным остеодеструктивным процессом; ПИВ стадия по Durie—Salmon, III стадия по ISS (Международной системе стадирования) и R-ISS (Пересмотренной международной системе стадирования); группа высокого цитогенетического риска (del17p13, атр. 1q21).



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости и малого таза. Красным цветом выделена область поражения. Опухоль инфильтрирует мышцы, мочевой пузырь, матку и правый яичник
Fig. 1. Abdominal and pelvic CT scan. The area of the lesion is marked in red. The tumor infiltrates the muscles, bladder, uterus and right ovary

В сентябре 2021 г. пациентке был проведен первый индукционный курс по схеме VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), что способствовало уменьшению азотемии, достижению полного почечного ответа, однако противоопухолевый ответ не достигнут — отмечалось увеличение размера плазмцитомы. Курс терапии осложнился развитием миелотоксического агранулоцитоза, двусторонней пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, вызванной полирезистентными микроорганизмами. Проводились массивная противомикробная, заместительная трансфузионная терапия.

С учетом отсутствия противоопухолевого ответа в октябре 2021 г. начат курс VRD (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон), однако полноценно реализовать терапию не представлялось возможным — уже на 4-й день курса вновь отмечалось развитие миелотоксического агранулоцитоза, персистировали тяжелые инфекционные осложнения, появились признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности.

В ноябре 2021 г. пациентке начата специфическая терапия даратумумабом, продолжалась сопроводительная трансфузионная, противомикробная, противоотечная терапия.

Несмотря на проводимые мероприятия, прогрессировала полиорганная недостаточность и констатирована смерть больной на фоне рефрактерного течения ММ через 4 мес после возникновения первых клинических проявлений болезни.

С учетом того, что мы столкнулись с редким клиническим наблюдением, субстрат опухоли был изучен различными молекулярно-генетическими методами.

При STR-профилировании сДНК плазмы выявлен 1 locus потери гетерозиготности, расположенный на хромосоме 1 (D1S1656). Отмечено снижение доли аллеля до 45 %, что может рассматриваться как дупли-

кация мажорного аллеля в опухолевых клетках (соотношение мажорный:минорный аллель 2:1). При анализе STR-профиля ДНК, выделенной из CD138⁺-клеток костного мозга, определено 2 aberrантных локуса потери гетерозиготности на хромосомах 1 (D1S1656) и 10 (D10S1248) со снижением доли аллеля до 46 и 45 % соответственно. STR-профиль плазмцитомы выявил 3 локуса потери гетерозиготности: 45 % на хромосоме 1 (D1S1656), 91 % на хромосоме 10 (D10S1248) и 95 % на хромосоме 22 (D22S1045). Потеря аллеля на 90 % может равновероятно рассматриваться либо как делеция, либо как количественно нейтральная потеря гетерозиготности (табл. 1). Таким образом, в сДНК плазмы крови, CD138⁺-клетках костного мозга и плазмцитоме обнаружен одинаковый клон опухолевых клеток с аллельным дисбалансом на хромосоме 1. В ДНК плазмцитомы обнаружено 3 локуса потери гетерозиготности, 2 из которых определялись и в CD138⁺-клетках костного мозга. Вероятно, отсутствие потери гетерозиготности на хромосоме 22 в CD138⁺-клетках костного мозга при обнаружении нестабильности генома этой хромосомы в субстрате плазмцитомы свидетельствует о наличии другого клона опухолевых клеток в очаге, анатомически удаленном от костного мозга.

Далее с целью изучения субстрата плазмцитомы было выполнено молекулярное кариотипирование ДНК клеток плазмцитомы методом arrayCGH. На рис. 2 представлен молекулярный кариотип экстрамедуллярной плазмцитомы.

Как видно из рис. 2, при arrayCGH ДНК плазмцитомы обнаружены различные aberrации на 8 хромосомах: делеция короткого плеча и дупликация длинного плеча хромосомы 1, дупликация длинного и короткого плеча хромосомы 8, делеция длинного плеча хромосомы 10, дупликация длинного плеча хромосомы 11, дупликация короткого плеча и делеция длинного плеча хромосомы 16, делеция короткого плеча хромосомы 17, делеция длинного плеча хромосомы 22 и моносомия по хромосоме X.

На хромосоме 1 выявлена делеция региона p34.3p31.3 длиной 25,59 мегабазы (Мб) в 1 аллеле и делеция локуса 1p32.3 (534,68 килобазы (кб)) в 2 аллелях (рис. 3). Анализ изображения позволяет визуализировать наличие биаллельной делеции локуса 1p32.3 (534,68 кб) (рис. 3, а).

В регионах 1q21.1q24.1 и 1q41q44 обнаружены дупликации длиной 22,36 и 31,11 Мб соответственно. В области 1q21–25 расположено около 500 генов, некоторые из них изучаются как потенциальные участники патогенеза ММ [18]. На хромосоме 8 выявлена дупликация короткого плеча p23.3p11.1 и длинного плеча q11.1q24.21 длиной 43,68 и 82,07 Мб соответственно (задействована вся хромосома). Обнаружена делеция в области длинного плеча хромосомы 10 (q11.21q26.3) (рис. 3, б).

На хромосоме 11 выявлена дупликация значительного участка длинного плеча (q13.3q25) длиной 65,75 Мб. На хромосоме 16 выявлена дупликация всего короткого

Таблица 1. Потеря гетерозиготности в STR-маркерах, выявленная в опухолевых клетках различной локализации у больной множественной миеломой
Table 1. Loss of heterozygosity in STR markers detected in tumor cells of different localization in a multiple myeloma patient

Материал Material	STR-локус, % потери гетерозиготности STR locus, % loss of heterozygosity		
	D1S1656 (хромосома 1) (chromosome 1)	D10S1248 (хромосома 10) (chromosome 10)	D22S1045 (хромосома 22) (chromosome 22)
Свободно циркулирующая в плазме ДНК Circulating cell-free DNA	45	—	—
ДНК CD138 ⁺ -клеток костного мозга DNA of CD138 ⁺ bone marrow cells	46	45	—
ДНК клеток плазмцитомы DNA of plasmacytoma cells	45	91	95

Примечание. STR — короткие тандемные повторы.
Note. STR — short tandem repeats.

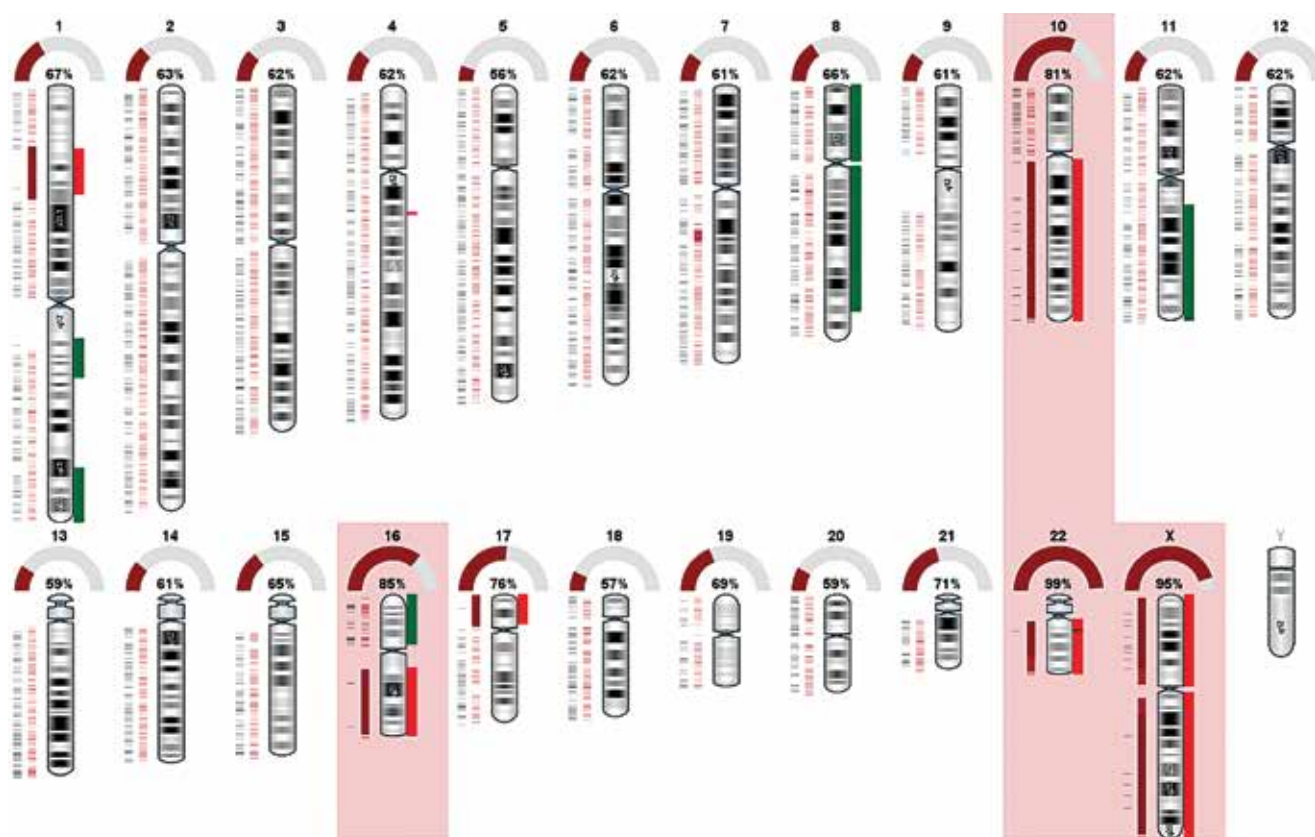


Рис. 2. Молекулярный кариотип экстрамедуллярной плазмцитомы. Зеленые столбики — дупликации, алые — делеции, красные — потеря гетерозиготности
Fig. 2. Molecular karyotype of an extramedullary plasmacytoma. Duplications are marked in green, deletions are marked in scarlet, loss of heterozygosity are marked in red

плеча (16p13.3p11.2) 31,77 Мб, а также делеция всего длинного плеча (16q11.2p24.3) длиной 43,54 Мб. Кроме этого, выявлена делеция всего короткого плеча хромосомы 17 (17p13.3p11.2) (рис. 3, в). Безусловно, самым известным геном этого региона является ген-супрессор опухоли *TP53*, расположенный в области 17p13.1. Выявлена сложная перестройка хромосомы 22:

наряду с делецией всего длинного плеча обнаружена дупликация локуса q11.22 (рис. 3, г). Была выявлена моносомия по хромосоме X.

При анализе данных нами отмечено, что причина потери гетерозиготности в STR-маркерах плазмцитомы подтверждена молекулярным кариотипированием. Так, аллельный дисбаланс, выявленный

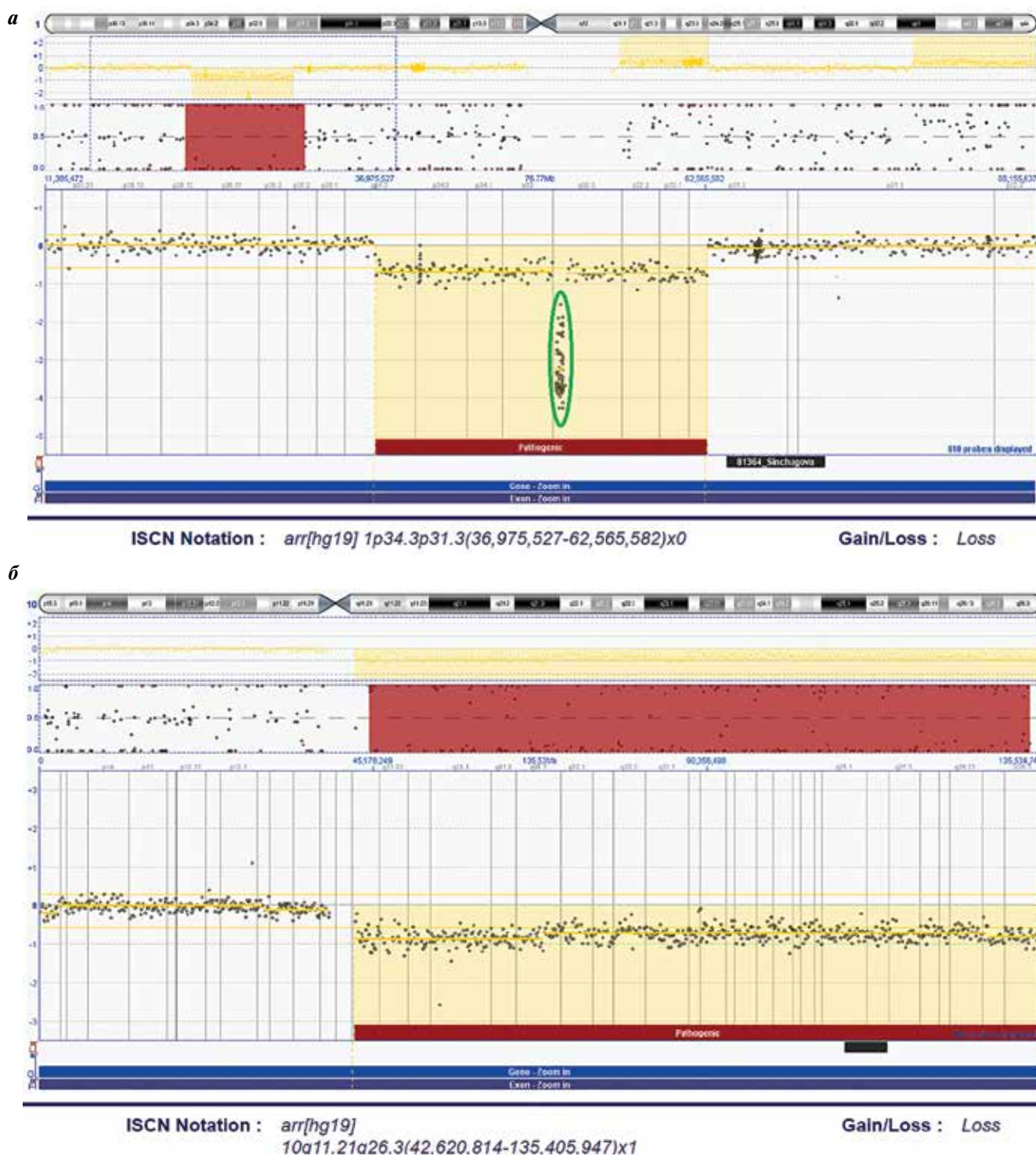


Рис. 3. Примеры детектируемых вариаций числа копий ДНК (CNVs) в субстрате экстрамедуллярной плазмцитомы методом сравнительной геномной гибридизации на микроматрице (arrayCGH): а – хромосома 1: делеция короткого плеча 1p34.3p31.3; биаллельная делеция локуса 1p32.3 выделена зеленым цветом; б – хромосома 10: делеция длинного плеча 10q11.21q26.3

Fig. 3. Examples of CNVs detected in extramedullary plasmacytoma by comparative genomic hybridization on a microarray (arrayCGH) method: а – chromosome 1: deletion of the short arm 1p34.3p31.3; the bi-allelic deletion of the 1p32.3 locus is marked in green; б – chromosome 10: deletion of the long arm 10q11.21q26.3

при STR-профилировании на хромосоме 1 (локализация D1S1656-1q42), соответствует обнаруженной при arrayCGH дупликации 1q41q44. Изменения в STR-маркерах D10S1248 (10q26.3) и D22S1045 (22q12.3), которые

рассматривались равновероятно как делеция или количественно нейтральная потеря гетерозиготности, соответствуют делециям длинного плеча хромосом 10 и 22, выявленным при молекулярном кариотипировании

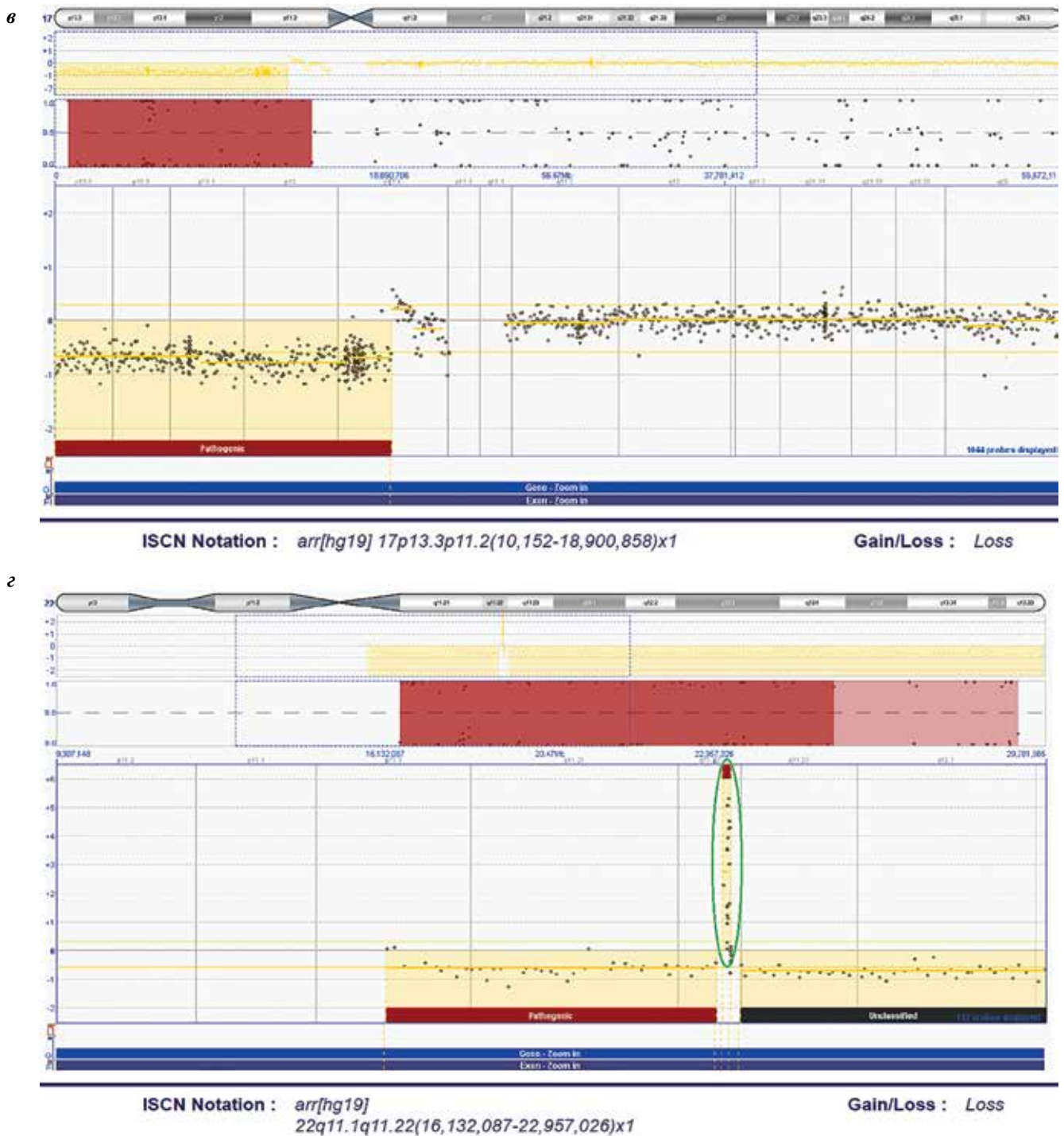


Рис. 3. Окончание: *в* – хромосома 17: делеция короткого плеча 17p13.3p11.2; *г* – хромосома 22: делеция длинного плеча в сочетании с дупликацией q11.22 (выделена зеленым цветом)

Fig. 3. The end: σ – chromosome 17: deletion of the short arm 17p13.3p11.2; ε – chromosome 22: deletion of the long arm in combination with duplication q11.22 (highlighted in green)

плазмцитомы. В табл. 2 приведено сопоставление аберраций, выявленных при молекулярном кариотипировании и STR-профилировании ДНК плазмцитомы, а также при FISH CD138⁺-клеток костного мозга. FISH-исследование CD138⁺-клеток костного мозга при ММ является высокочувствительным методом, необходимым для определения цитогенетического риска.

Как видно из табл. 2, биаллельная делеция локуса 1p32.3, амплификация 1q21, перестройка в локусе 8q24 и del17p13 подтверждены 2 методами и в костном мозге, и в плазмцитоме. АггауCGH и FISH-исследование взаимодополняющие методы: молекулярное кариотипирование позволяет одномоментно определить множество хромосомных aberrаций, но при этом не удастся выявить сбалансированные перестройки хромосом,

Таблица 2. Сопоставление aberrаций в клетках костного мозга и плазмоцитомы, обнаруженных различными методами

Table 2. Comparison of aberrations in bone marrow and plasmacytoma cells detected by various methods

Хромосома Chromosome	ArrayCGH ДНК плазмоцитомы ArrayCGH of plasmacytoma cells DNA	FISH CD138 ⁺ -клеток костного мозга FISH of CD138 ⁺ bone marrow cells DNA	STR-профиль ДНК плазмоцитомы STR profile of plasmacytoma cells DNA
1	• Делеция региона 1p34.3p31.3 • Биаллельная делеция локуса 1p32.3 • Дупликация региона 1q21.1q24.1 • Дупликация региона 1q41q44 • Deletion of the 1p34.3p31.3 region • Bi-allelic deletion of the 1p32.3 locus • Duplication of the 1q21.1q24.1 region • Duplication of the 1q41q44 region	Биаллельная делеция CDKN2C/1p32 Амплификация 1q21 Bi-allelic deletion of CDKN2C/1p32 1q21 amplification	Дупликация 1q42 1q42 duplication
8	Дупликация региона 8p23.3q24.21 Duplication of the 8p23.3q24.21 region	Перестройка в локусе 8q24 Rearrangement at the 8q24 locus	
10	Делеция региона 10q11.21q26.3 Deletion of the 10q11.21q26.3 region		Делеция 10q26.3 10q26.3 deletion
11	Дупликация региона 11q13.3q25 Duplication of the 11q13.3q25 region	t(11;14)(q13;q32)	
16	Дупликация региона 16p13.3p11.2 Делеция региона 16q11.2q24.3 Duplication of the 16p13.3p11.2 region Deletion of the 16q11.2q24.3 region		
17	Делеция региона 17p13.3p11.2 Deletion of the 17p13.3p11.2 region	del17p13/TP53	
22	• Делеция региона 22q11.1q11.22 • Дупликация локуса 22q11.22 • Делеция региона 22q11.22q13.33 • Deletion of the 22q11.1q11.22 region • Duplication of the 22q11.22 locus • Deletion of the 22q11.22q13.33 region		Делеция 22q12.3 22q12.3 deletion
X	Моносомия по хромосоме X X monosomy		

Примечание. ArrayCGH — сравнительная геномная гибридизация на микроматрице; FISH — флуоресцентная in situ гибридизация; STR — короткие tandemные повторы.

Note. ArrayCGH — comparative genomic hybridization on a microarray; FISH — fluorescent in situ hybridization; STR — short tandem repeats.

а при FISH-исследовании возможно определение только тех aberrаций, к которым использованы флуоресцентные пробы (зонды). Так, в этом клиническом примере t(11;14)(q13;q32) определена только методом FISH ввиду того, что транслокация является сбалансированной аномалией и не выявляется методом arrayCGH. Однако при этом молекулярный кариотип плазмоцитомы демонстрирует множество других aberrаций, не выявленных иными методами. Относительно STR-профилирования можно отметить, что этот метод позволяет на малом количестве ДНК, возможно частично деградированной, определить наличие aberrаций, затрагивающих длинные участки хромосом, при этом является экономически выгодным и относительно простым в выполнении, подходит для рутинного скрининга и анализа ДНК любого качества.

Методом секвенирования по Сэнгеру нами изучался мутационный профиль генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в опухолевом субстрате различной локализации (сДНК плазмы, костный мозг, плазмоцитома). В субстрате

плазмоцитомы выявлена мутация Q61L гена *NRAS* (rs11554290), при этом в опухолевой сДНК плазмы и в субстрате костного мозга ген *NRAS* не был мутирован. Найденное отличие может свидетельствовать о наличии разных клонов в различных локализациях опухоли у больной.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует агрессивное течение ММ, протекающей с массивной экстрамедуллярной плазмоцитомой с плазмобластной морфологией. С момента появления клинической симптоматики и до фатального исхода прошло около 4 мес. Тяжелые инфекционные осложнения не позволили реализовать адекватную противоопухолевую программу лечения — даже на фоне стандартной терапии по схеме VCD отмечалось развитие миелотоксического агранулоцитоза. Некоторые эксперты рекомендуют проводить этой категории больных полихимиотерапевтические курсы терапии с включением препаратов

с биологическим механизмом действия (например, VRD-PACE (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон + цисплатин + доксорубин + циклофосфамид + этопозид)) [7], однако возможность осуществления такого интенсивного режима в описанном нами случае вызывает сомнение.

В представленном клиническом наблюдении обращает на себя внимание многообразие факторов неблагоприятного прогноза: экстрамедуллярная плазмочитома с плазмобластной морфологией, цитогенетические aberrации высокого риска. При иммунохимическом анализе белков крови отмечалась секреция парапротеина типа D, которая относится к редким случаям ММ (1–2 % наблюдений), характеризуется агрессивным течением, нестойким противоопухолевым ответом, частой ассоциацией с гепатомегалией, лимфаденопатией, экстрамедуллярным поражением, амилоидозом, повреждением почек [19, 20]. Кроме этого, в периферической крови пациентки выявлен 1 % плазматических клеток, что также считается фактором, отрицательно влияющим на прогноз. Так, по данным нескольких работ, при обнаружении даже минимального количества плазматических клеток в гемограмме больных в дебюте ММ результаты терапии значимо хуже по сравнению с таковыми у пациентов без плазматических клеток в крови [21, 22]. По данным FISH-исследования CD138⁺-клеток костного мозга у больной обнаружено 2 цитогенетические aberrации высокого риска — del17p13 и amp.1q21. Согласно классификации клиники Мэйо выявление любых 2 цитогенетических aberrаций, относящихся к высокому риску, служит основанием для констатации double-hit миеломы [23]. Такие пациенты относятся к группе ультравысокого риска.

Обращено внимание на особенности гистологического строения субстрата опухоли у пациентки. Так, опухолевый субстрат костного мозга представлен зрелыми плазматическими клетками, а морфология клеток экстрамедуллярной плазмочитомы характеризовалась плазмобластными формами. Подобная плазмобластная трансформация описана Y. Liu и соавт., которые изучали генетические нарушения в субстрате опухоли у 10 пациентов с ММ с экстрамедуллярными плазмочитомами [9].

Индекс пролиферативной активности в клетках экстрамедуллярной плазмочитомы был высоким и составил 80 %. В целом для ММ характерна, как правило, невысокая пролиферативная активность опухоли — до 15 %, в том числе в клетках с плазмобластной морфологией [24].

Молекулярный кариотип опухоли свидетельствовал о множественных перестройках хромосом. Рассмотрим подробнее обнаруженные aberrации, концентрируясь на некоторых генах, расположенных в зоне выявленных нарушений.

Обнаружены сложные перестройки хромосомы 1. Частые нарушения структуры этой хромосомы обу-

словлены тем фактом, что именно на хромосоме 1 расположено около 30 % так называемых генов высокого риска при ММ: при изучении профиля экспрессии генов (GEP-70) у больных ММ оказалось, что 9 из 51 активированного гена расположены в локусе 1q, 9 из 19 генов, экспрессия которых была снижена, — в локусе 1p [25]. Нами обнаружена биаллельная делеция региона 1p33–32.3. Один из генов, расположенных в этой области, — *FAF1* (Fas Associated Factor 1) — ген, кодирующий белок, который связывается с антигеном FAS и может инициировать/усиливать апоптоз [26]. Другой важнейший ген, расположенный в локусе p32.3, — *CDKN2C* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2C). Ингибиторы циклинзависимых киназ играют ключевую роль в контроле остановки клеточного цикла и гибели клеток. По данным литературы, инактивация гена *CDKN2C* встречается примерно в 40 % случаев ММ, однако обнаружение гомозиготной делеции — событие редкое (2 %). Показано, что при биаллельной делеции локуса гена *CDKN2C* отмечается наиболее высокая пролиферативная активность ММ [27, 28]. Таким образом, можно заключить, что утрата генов, продукты которых задействованы в апоптозе, является одной из причин бесконтрольной пролиферации опухолевых клеток.

Также на хромосоме 1 выявлена дупликация локуса 1q21. Одним из наиболее известных и важных для патогенеза ММ генов этого региона является ген *CKS1B* (CDC28 protein Kinase regulatory Subunit 1B). Белок CKS1B связывается с каталитической субъединицей циклинзависимых киназ, формируется убиквитинзависимый комплекс p27^{kip1}–SCF и инициируется убиквитинзависимый протеолиз [29]. Гиперэкспрессия белка CKS1B способствует избыточному разрушению белка p27^{kip1}, что приводит к повышенной пролиферации клеток. В норме ген, кодирующий белок p27^{kip1}, является геном-супрессором опухоли — белок p27^{kip1} участвует в блокировании перехода фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Доказано, что в клетках ММ высокий уровень экспрессии белка CKS1B обратно коррелирует с уровнем экспрессии белка p27^{kip1}. В эксперименте на клеточных линиях миеломы человека, гиперэкспрессировавших CKS1B, продемонстрировано, что подавление экспрессии CKS1B приводило к активации p27^{kip1} и, как следствие, к ингибированию роста клеток [30]. Кроме *CKS1B* в регионе 1q21 расположены следующие гены, рассматриваемые в качестве кандидатов-участников патогенеза ММ: *BCL9* (клеточный рост), *ANP32E* (эпигенетическая дисрегуляция), *MCL1* (антиапоптоз), *PSMD4* (снижение эффекта ингибиторов протеасомы), *IL6R* (усиление эффекта интерлейкина 6), *ILF2* и *ADAR* (ПНК-метаболизм) [18]. Продукт гена *PSMD4* (proteasome 26S subunit ubiquitin receptor) — субъединица 19S протеасомного комплекса — компонента 26S протеасомы. В исследованиях показано, что при высокой экспрессии гена *PSMD4* отмечались худшие показатели выживаемости из-за снижения

противоопухолевого эффекта ингибиторов протеасом, причем уровень экспрессии *PSMD4* коррелировал с количеством копий *1q21* [31, 32].

Ген *NRAS*, мутация которого выявлена в плазмочите, но не в костном мозге и не в опухолевой сДНК плазмы, также расположен на хромосоме 1, в регионе *1p13.2*. Несмотря на то что активирующие мутации онкогенов семейства *RAS* довольно часто обнаруживаются при ММ, данные литературы о роли и механизме их возникновения противоречивы. Есть сведения о том, что при наличии мутации в гене *NRAS* (но не *KRAS*) отмечается снижение чувствительности опухоли к монотерапии бортезомибом [33]. Несмотря на то что мутации в генах *RAS* ассоциируются с более агрессивным фенотипом и неблагоприятными показателями выживаемости, они не так часто обнаруживаются в сочетании с другими биологическими факторами высокого риска, такими как *t(4;14)* и делеция *17p13*. При этом прослежена взаимосвязь мутированного статуса генов семейства *RAS* и наличия *t(11;14)*. В представленном нами случае эта зависимость демонстрируется: у пациентки отмечены наличие *t(11;14)* и мутированный статус гена *NRAS*. Несмотря на то что *t(11;14)* у больных ММ обычно ассоциируется со стандартным риском, ее сочетание с мутацией в генах семейства *RAS* приводит к низким показателям выживаемости пациентов [34].

У пациентки в субстрате плазмочитомы выявлена перестройка хромосомы 8 — дупликация длинного и короткого плеча. На коротком плече хромосомы 8 расположены гены суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (*TRAIL-R1*, *TRAIL-R2*), участвующие в апоптозе клеток. Гены рассматриваются как супрессоры опухоли, нарушение функционирования которых, вероятно, оказывает влияние на патогенез В-клеточных опухолей [35]. На длинном плече хромосомы 8 в регионе *8q24.1* расположен важнейший протоонкоген *MYC*. Продукт гена является транскрипционным фактором, задействованным в процессах роста, пролиферации, апоптоза клеток. Перестройка гена *MYC* наблюдается при широком спектре опухолей человека, так как ген — ключевой участник регуляции клеточного цикла. Согласно данным литературы, различные аберрации хромосомы 8 наблюдаются более чем у трети больных в дебюте ММ, чаще выявляются у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания и характеризуются неблагоприятным влиянием на прогноз ММ [36].

Также в субстрате опухоли была выявлена делеция длинного плеча хромосомы 10. В регионе *10q23.31* расположен ген-супрессор опухоли *PTEN* (Phosphatase and TENsin homolog), продукт гена — фосфатаза, являющаяся ингибитором PI3K/АКТ-сигнального пути. Инактивирующая мутация или делеция с вовлечением локуса гена *PTEN* приводит к гиперстимуляции этого сигнального пути, в результате чего экспоненциально увеличивается деление клеток. Мутации гена *PTEN* обнаруживаются при различных опухолях человека:

рак молочной железы, яичников, эндометрия, предстательной железы, злокачественные глиомы, синдром Коудена и др. Изучается влияние мутированного гена *PTEN* и на патогенез онкогематологических заболеваний [37].

На хромосоме 11 выявлено увеличение копийности значительного участка длинного плеча. В регионе *11q13.3* расположен протоонкоген *CCND1*, кодирующий белок циклин D1, который участвует в переходе из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Гиперэкспрессия циклина D1 приводит к бесконтрольному делению клеток. Самая распространенная при ММ транслокация с вовлечением локуса генов тяжелой цепи иммуноглобулина — *t(11;14)(q13;q32)*, при которой протоонкоген *CCND1* попадает под влияние энхансера на хромосоме 14 [38, 39].

Нами обнаружена делеция всего длинного плеча хромосомы 16. В регионе *16q23.2* расположен протоонкоген *MAF* (Avian Musculoaponeurotic Fibrosarcoma oncogene homolog), кодирующий одноименный транскрипционный фактор. Роль этого гена в патогенезе ММ неоднозначна и продолжает изучаться. Известно, что ген *c-MAF* активирует *Cyclin D2*, что способствует клеточной пролиферации. Кроме этого, ген является важным участником взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками стромы, опосредуя свое действие через интегрины. Так, ген *c-MAF* повышает экспрессию интегрин $\beta 7$ — адгезивной молекулы, которая в комплексе с интегрином αE на опухолевой клетке взаимодействует с Е-кадгерином, находящимся на поверхности стромальной клетки костного мозга. Результат взаимодействия приводит к повышению выработки фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) как опухолевой, так и стромальной клетками костного мозга. VEGF, в свою очередь, создает благоприятную для опухоли микросреду, активируя неоангиогенез [40]. В эксперименте на клеточных линиях ММ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени было показано, что частота встречаемости гиперэкспрессии гена *c-MAF* составляет 46 % [41]. По данным китайских авторов, у 30,5 % больных ММ отмечалась экспрессия белка *c-MAF* в костном мозге иммуногистохимическим методом [42]. При этом только у 5–7 % пациентов с ММ встречается *t(14;16)(q32;q23)* — транслокация с вовлечением локуса гена тяжелой цепи иммуноглобулина и *c-MAF*, являющаяся цитогенетической аберрацией высокого риска [43]. По данным литературы, делеция с вовлечением локуса гена *c-MAF* встречается примерно у 15 % пациентов с впервые диагностированной ММ [44]. С учетом биологической роли гена, заключающейся в усилении взаимодействия между опухолевой клеткой и клеткой стромы, можно предполагать, что гиперэкспрессия гена *c-MAF* и его одноименного белкового продукта более характерна для ММ, протекающей без плазмочитом. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит подтвердить или опровергнуть эту гипотезу.

На хромосоме 22 обнаружена дупликация региона q11.22. В этом локусе расположены группа генов, кодирующие λ -цепи иммуноглобулинов *IGLV2–5*, а также ген *PRAME* (PReferentially Expressed Antigen in Melanoma), одноименный продукт которого является одним из драйверных белков канцерогенеза [45].

Кроме этого, в субстрате плазмцитомы была выявлена делеция длинного и короткого плеча X-хромосомы. Перестройки X-хромосомы с большим количеством точечных мутаций в сравнении с аутосомами часто встречаются при различных опухолях. При ММ описаны мутации раково-тестикулярных антигенов, расположенных на X-хромосоме [46]. В недавней работе бельгийских авторов, включившей 162 пациента с ММ, выявлена высокая частота изменений X-хромосомы (полная или частичная делеция X-хромосомы обнаружена у 47 и 17 % пациентов соответственно) [47]. Важно отметить, что в регионе Xq28 расположены гены *IKBK* и *IRAK1*, участвующие в NF- κ B – сигнальном пути, играющем ключевую роль в патогенезе ММ.

По данным цитогенетического исследования костного мозга у пациентки в 75 % ядер выявлена делеция 17p13/*TP53*, при arrayCGH плазмцитомы обнаружена делеция всего короткого плеча хромосомы 17. Как известно, del17p13 является фактором неблагоприятного риска при ММ и учитывается в системе R-ISS [48]. Однако есть несколько спорных вопросов относительно этой аберрации. Так, длительное время обсуждалось, при выявлении какого количества клеток с del17p13 можно констатировать высокий риск. Согласно метаанализу европейских данных, в который были включены более 1000 пациентов с различным количеством клеток с делецией 17p, наличие del17p13 более чем в 55 % ядер, обнаруженное методом FISH, является фактором, отрицательно влияющим на прогноз ММ [49]. Ориентируясь на эти пороговые значения, del17p13 выявляется у 8 % больных с впервые диагностированной ММ, у этих больных медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 1 года, а медиана общей выживаемости не превышает 2–3 года [49].

Другой обсуждаемый сегодня вопрос – сочетание del17p13 и мутированного статуса гена-супрессора опухоли *TP53*. Интересно, что при del17p13 только в трети случаев отмечена мутация 2-го аллеля гена *TP53* [50].

Появляются работы, свидетельствующие о том, что к группе высокого риска следует относить только случаи биаллельной инактивации гена *TP53* [51]. Недавно опубликовано исследование, включившее 121 пациента с del17p13 более чем в 55 % плазматических клеток, у которых изучался статус гена *TP53* методом секвенирования нового поколения (NGS). Авторы подтвердили, что в случае биаллельной инактивации гена *TP53* отмечаются наихудшие результаты выживаемости (медиана выживаемости без прогрессирования 36 мес), однако при делеции 17p13 без мутации 2-го гена *TP53* результаты лечения также значительно хуже по сравнению с группой контроля (медиана выживаемости без прогрессирования 52,8 мес против 152,2 мес) [52].

Заключение

Множественная миелома, протекающая с экстрамедуллярной плазмцитомой, является редкой, наименее изученной, агрессивной формой заболевания. Представлен клинический случай fulminантного течения заболевания с длительностью наблюдения 4 мес от момента первых симптомов до смерти. При сопоставлении STR-маркеров сДНК плазмы, CD138⁺-клеток костного мозга, клеток плазмцитомы наибольшее количество вовлеченных локусов выявлено именно в ДНК плазмцитомы. Мутация в гене *NRAS* также обнаружена в ДНК плазмцитомы при отсутствии таковой в костном мозге или в опухолевой сДНК плазмы. Это свидетельствует о присутствии в экстрамедуллярной плазмцитоме другого клона опухолевых клеток. При молекулярном кариотипировании клеток плазмцитомы методом arrayCGH выявлены перестройки множества хромосом, что позволяет предполагать участие определенных генов в патогенезе экстрамедуллярного поражения при ММ. Биаллельная делеция локуса 1p32.3, амплификация 1q21, перестройка в локусе 8q24 и del17p13 подтверждены при молекулярном кариотипировании и при FISH-исследовании в костном мозге и плазмцитоме. Дальнейшее разностороннее молекулярно-генетическое исследование опухолевого субстрата экстрамедуллярной плазмцитомы необходимо для понимания механизмов патогенеза, что является базисом для разработки персонализированного лечения этой сложной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A. et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012;97(11):1761–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698
3. Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329
4. Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3805–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290

5. Weinstock M., Aljawai Y., Morgan E.A. et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;169(6):851–8. DOI: 10.1111/bjh.13383
6. Rasche L., Bernard C., Topp M.S. et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol* 2012;91(7):1031–7. DOI: 10.1007/s00277-012-1414-5
7. Rosiñol L., Beksac M., Zamagni E. et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol* 2021;194(3):496–507. DOI: 10.1111/bjh.17338
8. Dahl I.M.S., Rasmussen T., Kauric G., Husebekk A. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma. *Br J Haematol* 2002;116(2):273–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03258.x
9. Liu Y., Jelloul F., Zhang Y. et al. Genetic basis of extramedullary plasmablastic transformation of multiple myeloma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(6):838–48. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001459
10. Mantovani F., Collavin L., Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ* 2019;26(2):199–212. DOI: 10.1038/s41418-018-0246-9
11. Vande Broek I., Vanderkerken K., van Camp B., van Riet I. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma. *Clin Exp Metastasis* 2008;25(4):325–34. DOI: 10.1007/s10585-007-9108-4
12. Yang Y., Macleod V., Bendre M. et al. Heparanase promotes the spontaneous metastasis of myeloma cells to bone. *Blood* 2004;105(3):1303–9. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2141
13. Rasmussen T., Kuehl M., Lodahl M. et al. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood* 2005;105(1):317–23. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0833
14. Jagosky M.H., Usmani S.Z. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(2):62–71. DOI: 10.1007/s11899-020-00568-3
15. Bhutani M., Foureau D.M., Atrash S. et al. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(1):1–20. DOI: 10.1038/s41375-019-0660-0
16. Qu X., Chen L., Qiu H. et al. Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance. *Biomed Res Int* 2015;2015:787809. DOI: 10.1155/2015/787809
17. Rasche L., Chavan S.S., Stephens O.W. et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun* 2017;8(1):268. DOI: 10.1038/s41467-017-00296-y
18. Hanamura I. Gain/Amplification of chromosome arm.1q21 in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):1–16. DOI: 10.3390/cancers13020256
19. Kim M.K., Suh C., Lee D.H. et al. Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol* 2011;22(2):411–6. DOI: 10.1093/annonc/mdq393
20. Bladé J., Lust J.A., Kyle R.A. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2398–404. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2398
21. Ravi P., Kumar S.K., Roeker L. et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8(12):116. DOI: 10.1038/s41408-018-0140-1
22. Granell M., Calvo X., García-Guiñón A. et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica* 2017;102(6):1099–104. DOI: 10.3324/haematol.2016.158303
23. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(5):548–67. DOI: 10.1002/ajh.25791
24. Xu J.L., Lai R., Kinoshita T. et al. Proliferation, apoptosis, and intratumoral vascularity in multiple myeloma: correlation with the clinical stage and cytological grade. *J Clin Pathol* 2002;55(7):530–4. DOI: 10.1136/jcp.55.7.530
25. Shaughnessy J.D., Zhan F., Burington B.E. et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007;109(6):2276–84. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038430
26. Menges C.W., Altomare D.A., Testa J.R. FAS-associated factor 1 (FAF1): diverse functions and implications for oncogenesis. *Cell Cycle* 2009;8(16):2528–34. DOI: 10.4161/cc.8.16.9280
27. Leone P.E., Walker B.A., Jenner M.W. et al. Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6033–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0347
28. Dib A., Peterson T.R., Raducha-Grace L. et al. Paradoxical expression of INK4c in proliferative multiple myeloma tumors: bi-allelic deletion vs increased expression. *Cell Div* 2006;1:23. DOI: 10.1186/1747-1028-1-23
29. Zhan F., Colla S., Wu X. et al. CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and p27Kip1-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 2007;109(11):4995–5001. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038703
30. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology* 2005;10 Suppl 1:117–26. DOI: 10.1080/10245330512331390140
31. Misiewicz-Krzeminska I., de Ramón C., Corchete L.A. et al. Quantitative expression of Ikaros, IRF4, and PSMD10 proteins predicts survival in VRD-treated patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):6023–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002711
32. Shaughnessy J.D., Qu P., Usmani S. et al. Pharmacogenomics of bortezomib test-dosing identifies hyperexpression of proteasome genes, especially PSMD4, as novel high-risk feature in myeloma treated with Total Therapy 3. *Blood* 2011;118(13):3512–24. DOI: 10.1182/blood-2010-12-328252
33. Mulligan G., Lichter D.I., Di Bacco A. et al. Mutation of *NRAS* but not *KRAS* significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood* 2014;123(5):632. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504340
34. Chng W.J., Gonzalez-Paz N., Price-Troska T. et al. Clinical and biological significance of *RAS* mutations in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(12):2280–4. DOI: 10.1038/leu.2008.142
35. Staniek J., Lorenzetti R., Heller B. et al. TRAIL-R1 and TRAIL-R2 mediate TRAIL-dependent apoptosis in activated primary human B lymphocytes. *Front Immunol* 2019;10:951. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00951
36. Mlynarcikova M., Balcarkova J., Mickova P. et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosome 8 aberrations in patients with multiple myeloma examined in 2 different stages, at diagnosis and at progression/relapse. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(6):358–65. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.038
37. Wang S.Y., Hao H.L., Deng K. et al. Expression levels of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) and focal adhesion kinase in patients with multiple myeloma and their relationship to clinical stage and extramedullary infiltration. *Leuk Lymphoma* 2012;53(6):1162–8. DOI: 10.3109/10428194.2011.647311
38. Fonseca R., Blood E., Rue M. et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101(11):4569–75. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3017
39. Abdallah N., Rajkumar S.V., Greipp P. et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* 2020;10(8):82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5
40. Kienast J., Berdel W.E. C-maf in multiple myeloma: an oncogene enhancing tumor-stroma interactions. *Cancer Cell* 2004;5(2):109–10. DOI: 10.1016/s1535-6108(04)00030-3
41. Chang H., Qi Q., Xu W., Patterson B. c-Maf nuclear oncoprotein is frequently expressed in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21(7):1572–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2404669

42. Wei G.Q., Wang L.J., Yang H.J. et al. Clinical implications of c-maf expression in plasma cells from patients with multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:16. DOI: 10.1186/s40164-017-0076-3
43. Sawyer J.R. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet* 2011;204(1):3–12. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.11.002
44. Rana S., Sreedharanunni S., Panakkal V. et al. 16q23/*MAF* gene deletion is a frequent cytogenetic abnormality in multiple myeloma associated with IgH deletion but significantly lower incidence of high-risk translocations. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(4):e398–401. DOI: 10.1016/j.clml.2020.11.012
45. Xu Y., Zou R., Wang J. et al. The role of the cancer testis antigen PRAME in tumorigenesis and immunotherapy in human cancer. *Cell Prolif* 2020;53(3):e12770. DOI: 10.1111/cpr.12770
46. De Carvalho F., Vettore A.L., Colleoni G.W.B. Cancer/testis antigen MAGE-C1/CT7: new target for multiple myeloma therapy. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:257695. DOI: 10.1155/2012/257695
47. Sticca T., Caberg J.H., Wenric S. et al. Genomic studies of multiple myeloma reveal an association between X chromosome alterations and genomic profile complexity. *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56(1):18–27. DOI: 10.1002/gcc.22397
48. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
49. Thakurta A., Ortiz M., Bleuca P. et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Blood* 2019;133(11):1217–21. DOI: 10.1182/blood-2018-10-880831
50. Flynt E., Bisht K., Sridharan V. et al. Prognosis, biology, and targeting of TP53 dysregulation in multiple myeloma. *Cells* 2020;9(2):287. DOI: 10.3390/cells9020287
51. Walker B.A., Mavrommatis K., Wardell C.P. et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* 2019;33(1):159–70. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8
52. Corre J., Perrot A., Caillot D. et al. del(17p) without *TP53* mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1192. DOI: 10.1182/blood.2020008346

Вклад авторов

М.В. Фирсова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи; Н.В. Рисинская, М.В. Соловьев, М.А. Кислицына: обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение рукописи; Е.Е. Никулина, И.А. Якутик, Т.В. Абрамова: проведение исследований, анализ данных.

Authors' contributions

M.V. Firsova: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing; N.V. Risinskaya, M.V. Solovet, M.A. Kislitsyna: data processing, data analysis and interpretation, article writing; T.N. Obukhova, A.B. Sudarikov, A.M. Kovrigina, L.P. Mendeleva: concept development, editing and final approval of the article; E.E. Nikulina, I.A. Yakutik, T.V. Abramova: conducting studies, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Фирсова / M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
 Н.В. Рисинская / N.V. Risinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>
 М.В. Соловьев / M.V. Solovet: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
 Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
 М.А. Кислицына / M.A. Kislitsyna: <https://orcid.org/0000-0003-3337-2487>
 Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>
 И.А. Якутик / I.A. Yakutik: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>
 Т.В. Абрамова / T.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>
 А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>
 А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
 Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 03.07.2022. **Принята к публикации:** 12.09.2022.

Article submitted: 03.07.2022. **Accepted for publication:** 12.09.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-81-87



Диагностика острого миеломоноцитарного лейкоза у больного с экстрамедуллярным поражением яичка

Н.К. Гуськова¹, О.Н. Селютин¹, И.Б. Лысенко¹, Е.А. Гуськова², А.К. Донская¹, Н.Ю. Саманева¹,
Е.А. Капуза¹, Т.Ф. Пушкарёва¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия,
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ООО «ДАВИНЧИ ГРУПП»; Россия, 344000 Ростов-на-Дону, ул. Толмачева, 117

Контакты: Наиля Катифовна Гуськова guskova.nailya@mail.ru

Представлен сложный клинический случай острого миеломоноцитарного лейкоза с экстрамедуллярным поражением яичка. Пациент Ю., 1968 года рождения, после травмы паховой области обратился в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). По данным ультразвукового исследования в правом яичке в средней трети выявлено образование размером 30 × 23 × 16 мм. Результаты биопсии: морфологическая картина характерна для типичной семиномы. Проведена высокая орхофуникулэктомия справа. Патогистологическое заключение: морфологическая картина более характерна для типичной семиномы, но не позволяет исключить лимфому. В целях дифференциальной диагностики между герминогенной опухолью и лимфопролиферативным заболеванием выполнено иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани, морфологическое и иммунофенотипическое исследование костного мозга. Результаты иммуногистохимического исследования: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток характерны для экстрамедуллярной НК/Т-клеточной лимфомы яичка с коэкспрессией CD4. Однако по данным миелограммы обнаружено 20 % морфологически неоднородных бластных клеток с ядрами округлой или бобовидной формы, нежно-сетчатой структурой хроматина, 1–2 нуклеолами и моноцитоподобной формой ядер с неотчетливыми нуклеолами. Цитоплазма различной степени базофилии, вакуолизирована, с нежной азурофильной зернистостью. Увеличено содержание моноцитоподобной популяции (19 %), преимущественно представленной промоноцитами, что соответствует острому миеломоноцитарному лейкозу. По данным проточной цитометрии иммунофенотип бластных клеток соответствует острому миелоидному лейкозу с коэкспрессией CD56. В связи с полученными новыми данными гистологический препарат был повторно пересмотрен с расширением иммуногистохимического исследования. Результат: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток характерны для острого миеломоноцитарного лейкоза с экстрамедуллярным поражением ткани правого яичка. Заключительный диагноз: острый миеломоноцитарный лейкоз с экстрамедуллярным поражением правого яичка, с коэкспрессией CD56.

Представленный клинический случай показал необходимость применения широкого арсенала диагностических приемов для установления природы заболевания. Определяющими в установлении диагноза острого миелоидного лейкоза варианта М4 с экстрамедуллярным поражением правого яичка у данного пациента стали результаты морфологического и цитофлуориметрического исследований костного мозга.

Ключевые слова: острый миеломоноцитарный лейкоз, экстрамедуллярное поражение, морфологическое исследование, иммунофенотипирование, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Гуськова Н.К., Селютин О.Н., Лысенко И.Б. и др. Диагностика острого миеломоноцитарного лейкоза у больного с экстрамедуллярным поражением яичка. Онкогематология 2022;17(4):81–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-81-87

Diagnosis of acute myelomonocytic leukemia in a patient with extramedullary testicular lesion

N.K. Guskova¹, O.N. Selyutina¹, I.B. Lysenko¹, E.A. Guskova², A.K. Donskaya¹, N.Yu. Samanewa¹, E.A. Kapuza¹,
T.F. Pushkareva¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

²DAVINCI GROUP; 117 Tolmachova St., Rostov-on-Don 344000, Russia

Contacts: Nailya Katifovna Guskova guskova.nailya@mail.ru

A complex clinical case of acute myelomonocytic leukemia with extramedullary lesion of the testis is presented. Patient Yu., born in 1968, applied to the National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don) after an injury to the inguinal region. Ultrasound was performed: in the right testicle in the middle third, a mass of 30 × 23 × 16 mm

was revealed. A biopsy was performed: the morphological picture is characteristic of a typical seminoma. Orchofuniclectomy was performed on the right. Histopathological conclusion: the morphological picture is more characteristic of a typical seminoma, but does not allow excluding lymphoma. In order to differentiate between a germ cell tumor and a lymphoproliferative disease, an immunohistochemical study of the tumor tissue, a morphological and immunophenotypic study of the bone marrow were performed. According to the immunohistochemical data, the morphological picture and immunophenotype of tumor cells are characteristic of extranodal NK/T-cell lymphoma of the testis with CD4 co-expression. However, according to the myelogram data, 20 % of morphologically heterogeneous blast cells were found: with round or bean-shaped nuclei, delicate mesh structure of chromatin, 1–2 nucleoli and a monocytoïd form of nuclei with indistinct nucleoli. The cytoplasm of varying basophilia degrees, vacuolized, with delicate azurophilic granularity. The content of the monocytoïd population was increased (19 %), represented mainly by promonocytes, which corresponds to acute myelomonocytic leukemia. According to flow cytometry, the immunophenotype of blast cells corresponds to acute myeloid leukemia with CD56 co-expression. In connection with the new data obtained, the histological preparation was revised again with the expansion of the immunohistochemical study. Result: morphological picture and immunophenotype of tumor cells are characteristic of acute myelomonocytic leukemia with extramedullary lesions of the right testicular tissue. Final diagnosis: acute myelomonocytic leukemia with extramedullary lesion of the right testicle, with CD56 co-expression. The presented clinical case showed the need to use a wide range of diagnostic techniques to determine the nature of the disease. The results of morphological and cytometric studies of the bone marrow were decisive in establishing the diagnosis of M4 acute myeloid leukemia with extramedullary lesions of the right testicle in this patient.

Keywords: acute myelomonocytic leukemia, extramedullary lesion, morphological study, immunophenotyping, immunohistochemical study

For citation: Guskova N.K., Selyutina O.N., Lysenko I.B. et al. Diagnosis of acute myelomonocytic leukemia in a patient with extramedullary testicular lesion. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):81–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-81-87

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, приводящей к блокированию дифференцировки и бесконтрольной пролиферации незрелых миелоидных клеток [1, 2]. ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. Частота встречаемости различается в разных возрастных группах: заболеваемость резко возрастает у лиц старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения. Медиана возраста заболевания — 65 лет [3–6].

Вариантом ОМЛ является острый миеломоноцитарный лейкоз (острый миеломонобластный лейкоз, ОМЛ варианта М4), при котором бластные клетки представлены предшественниками как гранулоцитов (миелобластами, промиелоцитами), так и моноцитарной линии (монобластами, промоноцитами), составляющими не менее 20 % [7]. Частота встречаемости ОМЛ М4 составляет 15–20 % всех случаев ОМЛ.

Острый миелоидный лейкоз относят к одному из самых грозных заболеваний системы крови. Тем не менее чаще проявления ОМЛ малоспецифичны и включают симптомы, связанные с анемией и тромбоцитопенией. Однако особого внимания заслуживают внекостномозговые экстрамедуллярные проявления заболевания ОМЛ различной локализации [8]. К ним относят поражения кожи (лейкемиды), сетчатки, десен, яичек, яичников. Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, мочеточников [1]. В связи с этим своевременность выявления и лечения ОМЛ имеет особую социальную значимость и требует организации

специализированной помощи, включающей взаимодействие ряда медицинских дисциплин: лабораторных, инструментальных и научных [1, 2].

Цель работы — анализ сложного пути диагностики острого миеломоноцитарного лейкоза у больного с экстрамедуллярным поражением яичка.

Клинический случай

Пациент Ю., 1968 года рождения, обратился в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) по поводу уплотнения в правом яичке.

Из анамнеза известно, что после травмы паховой области пациент отметил гематому и позже — уплотнение в правом яичке. По данным ультразвукового исследования органов мошонки (по месту жительства) в правом яичке в средней трети было выявлено образование размером 30 × 23 × 16 мм.

В НМИЦ онкологии пациент был дообследован. По данным ультразвукового исследования мошонки выявлено образование правого яичка; ультразвукового исследования мягких тканей — умеренная гиперплазия паховых лимфатических узлов (сонографически по типу лимфаденита). Пациенту была выполнена биопсия образования правого яичка. Результаты биопсии: морфологическая картина в объеме трепанобиоптата характерна для типичной семиномы.

Пациенту была проведена высокая орхофуникулэктомия справа. Патогистологическое заключение: морфологическая картина более характерна для типичной семиномы, но не позволяет исключить лимфому.

В целях дифференциальной диагностики между герминогенной опухолью и лимфопролиферативным

заболеванием и для установления иммунофенотипа опухолевых клеток рекомендовано иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток ($CD45^+$, $CD56^+$, $Granzym B^+$, $CD4^+$, $CD8^-$, $CD20^-$, $CD3 (MRQ-39)^-$, $CD5^-$, $CD57^-$, Ki-67 — 40 %) характерны для экстра nodальной NK/T-клеточной лимфомы яичка с коэкспрессией CD4.

Пациенту выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, по результатам которой установлена картина множественных метаболически активных забрюшинных аортокавальных лимфатических узлов с повышенной активностью фтордезоксиглюкозы — проявление лимфопролиферативного заболевания.

Пациенту установлен клинический диагноз: экстра nodальная NK/T-клеточная лимфома яичка с коэкспрессией CD4, с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов, правого яичка.

Для установления степени распространенности процесса выполнены общеклинический анализ крови (Sysmex XE-2100, Япония), морфологическое исследование костного мозга с использованием программно-аппаратного комплекса (BioVision, Micros, Австрия) и иммунофенотипирование костного мозга методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Объектом исследования служили клетки нативного костного мозга в растворе антикоагулянта ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Диагностическая панель для проточной цитометрии включала моноклональные антитела CD45, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD25, CD33, CD34, CD38, CD56, CD64, CD117, intraMPO, intraCD3, intraCD79a, HLA-DR.

Данные анализа периферической крови (количество лейкоцитов $7,41 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $185 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина 120 г/л, средний объем эритроцита 90,7 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 30,5 пг, средняя

концентрация гемоглобина в эритроците 336 г/л) указывали на анемию I степени тяжести на фоне нарушений количественных соотношений клеток в лейкоцитарном профиле. Обнаружены бластные клетки — 1,0 %, миелоциты — 2,5 %, палочкоядерные нейтрофилы — 7,5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 51,5 %, эозинофилы — 0,5 %, базофилы — 0,5 %, моноциты — 14,0 %, лимфоциты — 22,5 %. При микроскопическом исследовании мазков крови обращала внимание морфологическая неоднородность моноцитоидной популяции лейкоцитов: встречались клетки крупных и средних размеров с «уродливой» формой ядер. Нейтрофилы (зрелые и незрелые формы) характеризовались снижением степени грануляции цитоплазмы (рис. 1).

Результаты общеклинического анализа крови, в частности обнаружение единичных бластных клеток, наличие незрелых форм гранулоцитов, моноцитоз, отсутствие лимфоцитоза, не позволяли с полной очевидностью установить диагноз, однако исключали лейкомизацию NK/T-клеточной лимфомы, что наводило на размышления. В этом аспекте наибольший интерес представляли результаты морфологического исследования костного мозга. Костномозговой пунктат средней клеточности ($109,4 \times 10^9/\text{л}$), полиморфен по составу. Гранулоцитарный и эритроидный ростки кроветворения сужены, угнетены: индекс созревания нейтрофилов снижен и составляет 0,40; индекс созревания эритрокариоцитов повышен (0,96) вследствие преобладания зрелых клеточных форм. Лейкоэритробластическое соотношение нарушено — 5,6. Мегакариоцитов достаточное количество, с нарушением «отшнуровки» тромбоцитов. Обнаружено 20 % бластных клеток, представленных 2 морфологически неоднородными популяциями: с ядрами округлой или бобовидной формы, нежно-сетчатой структурой хроматина, 1–2 крупными нуклеолами и моноцитоидной формой ядер с неотчетливыми нуклеолами. Цитоплазма различной степени базофилии, вакуолизирована, с нежной азурофильной зернистостью. Обращало внимание увеличение содержания моноцитоидной

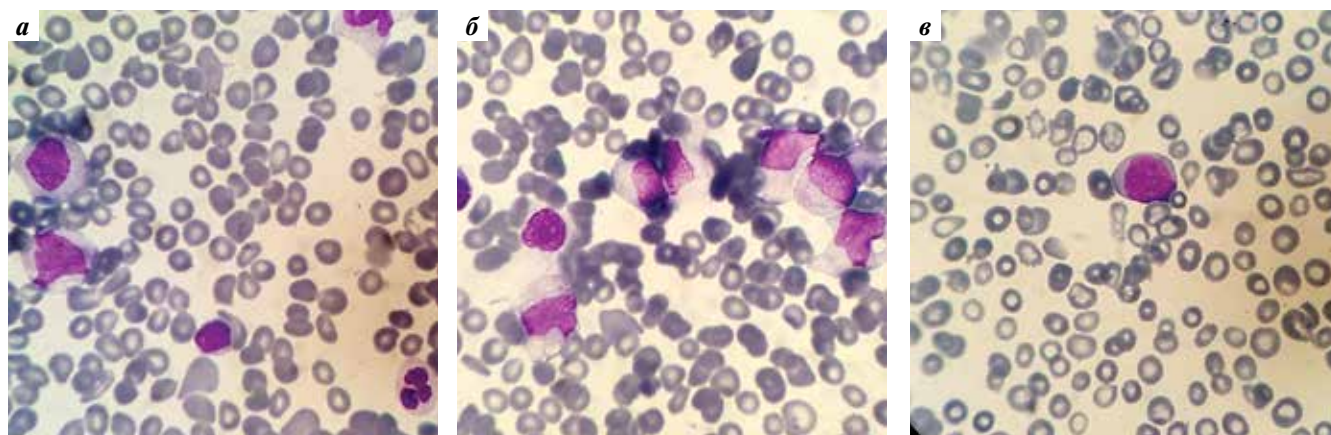


Рис. 1. Микроскопическое исследование периферической крови ($\times 1000$): а — моноцитоидные клетки; б — моноциты и миелоциты; в — бластная клетка

Fig. 1. Peripheral blood ($\times 1000$): а — monocytoid cells; б — monocytes and myelocytes; в — blast cell

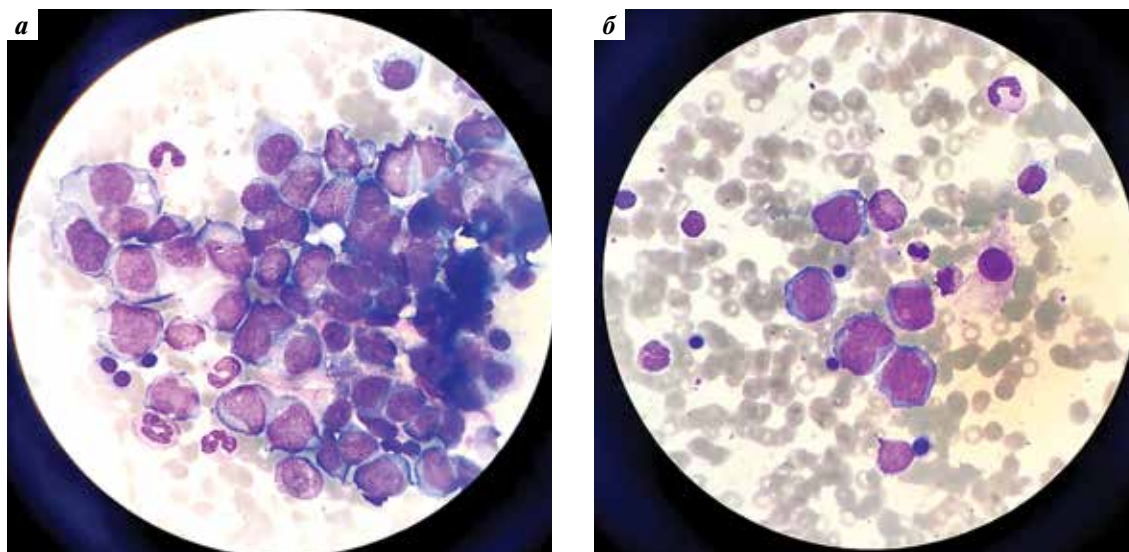


Рис. 2. Морфологическое исследование костного мозга ($\times 1000$): а — бластные клетки; б — промиелоциты и бластные клетки
Fig. 2. Bone marrow ($\times 1000$): а — blast cells; б — promonocytes and blast cells

популяции до 19 %, преимущественно представленной более дифференцированными клетками — промиелоцитами, характеризующимися клеточным полиморфизмом (рис. 2).

Описанные морфологические изменения костного мозга характерны для острого миеломоноцитарного лейкоза.

Для установления природы бластных клеток и их иммунофенотипических характеристик было выполнено иммунофенотипическое исследование путем постановки и анализа серии проб с применением панели моноклональных антител для ОМЛ. В исследованном образце костного мозга выявлены 2 популяции бластных клеток: регион 1 (2,2 % ядродержащих клеток) с иммунофенотипом $CD45^-/SSC_{moderate}/CD33^+/CD34^+/CD38^+/CD117^+/HLA-DR^-/CD10^-/CD11c^-/CD13^+/CD14^-/CD15^-/CD16^-/CD56^-/CD64^-/intraMPO^+$; регион 2 (30,7 % ядродержащих клеток) с иммунофенотипом $CD45^+/SSC_{moderate}/CD4^+/CD34^+/CD33^+/CD38^+/CD117^+/CD10^-/CD11c^+/CD13^+/CD14^-/CD15^+/CD16^+/CD56^+/CD64^+/HLA-DR^+/intraMPO^+$, что более всего соответствует ОМЛ с коэкспрессией $CD56^+$ (рис. 3). Иммунофенотипических данных в пользу NK/T-лимфопролиферативного заболевания не получено.

Таким образом, результаты иммунофенотипирования по совокупности экспрессии маркерных молекул свидетельствовали о наличии ОМЛ варианта М4 (по франко-американо-британской (FAB) классификации), несмотря на сочетанную экспрессию $CD4$ и $CD64$, характерную преимущественно для варианта М5 [9]. Известно, что при миеломоноцитарном варианте ОМЛ субстрат опухолевого клона чаще представлен 2 популяциями лейкоэмических клеток: миелобластами (М1 или М2) и монобластами (М5а или М5б), причем клеток моноцитарной линии должно быть не менее 20 %, что имело место у пациента, в отличие от ранее полученных данных

с выявлением одной популяции бластных клеток при ОМЛ М5 [10]. На основании результатов морфологического и иммунофенотипического исследований костного мозга вынесено лабораторное заключение: острый миеломоноцитарный лейкоз.

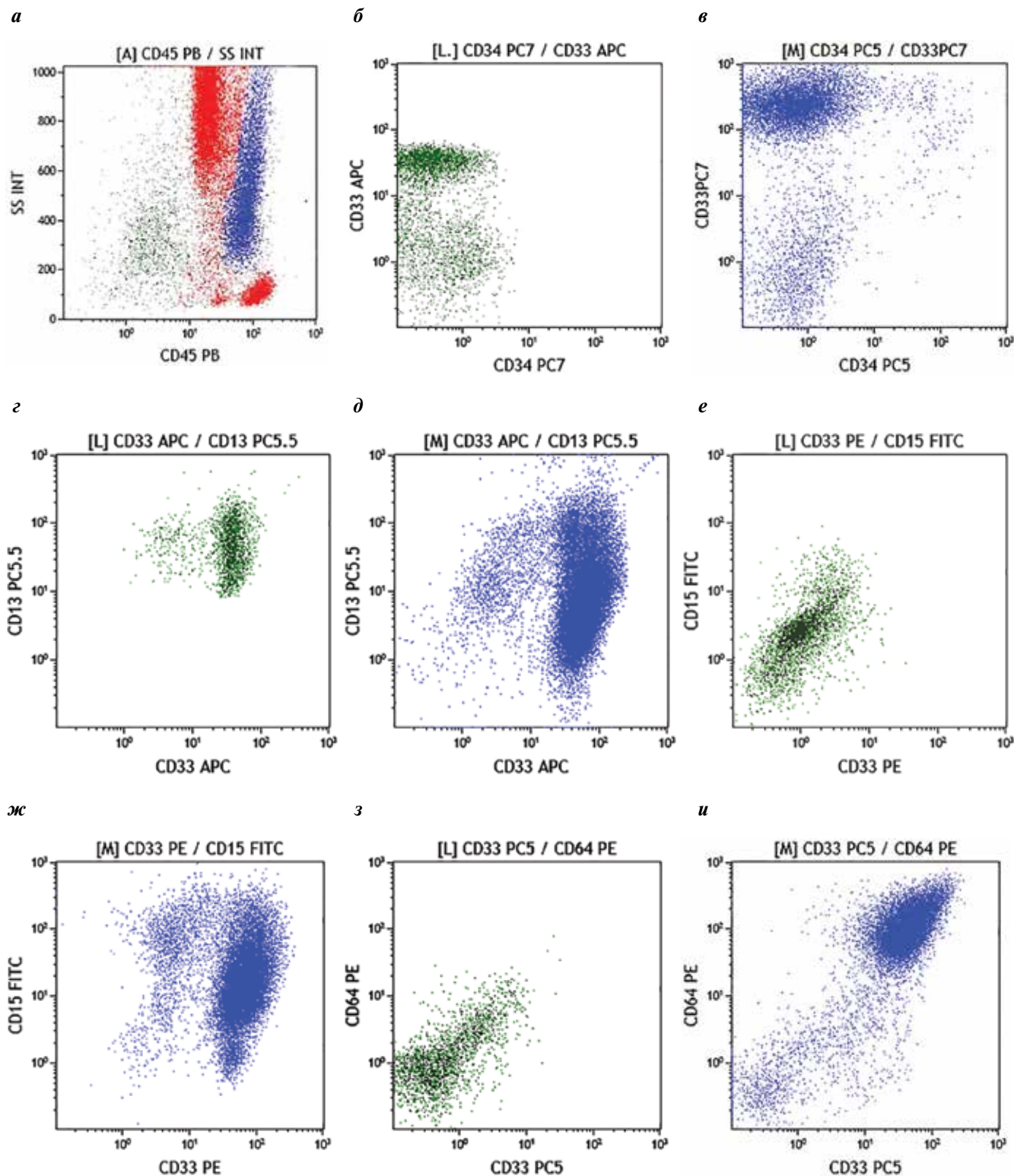
В связи с полученными новыми данными гистологический препарат был повторно пересмотрен с расширением иммуногистохимического исследования. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток ($CD45^+$, $CD56^+$, $CD4^+$, $CD8^-$, $CD20^-$, $CD3$ (MRQ-39) $^-$, $Granzym\ B^+/-$, $CD5^-$, $CD57^-$, $CD2^-$, TdT^- , $Myeloperoxidase^-$, $CD163^+$, $HLA-DR^+$, $CD15^-$, Ki-67 — 40 %) с учетом результатов исследования костного мозга методом проточной цитометрии характерны для острого миеломоноцитарного лейкоза с экстрамедуллярным поражением ткани правого яичка.

По результатам клинко-морфологических данных больному пересмотрен клинический диагноз: острый миеломоноцитарный лейкоз с экстрамедуллярным поражением правого яичка.

Таким образом, на основании результатов морфологического, цитофлуориметрического и повторного иммуногистохимического исследований, а также клинических данных установлен заключительный диагноз: острый миеломоноцитарный лейкоз с экстрамедуллярным поражением правого яичка, с коэкспрессией $CD56$.

Заключение

Представленный клинический случай показал необходимость применения широкого арсенала диагностических приемов для установления природы заболевания. В данном клиническом случае определяющими в установлении диагноза ОМЛ М4 с экстрамедуллярным поражением правого яичка стали результаты морфологического и цитофлуориметрического исследований костного мозга.



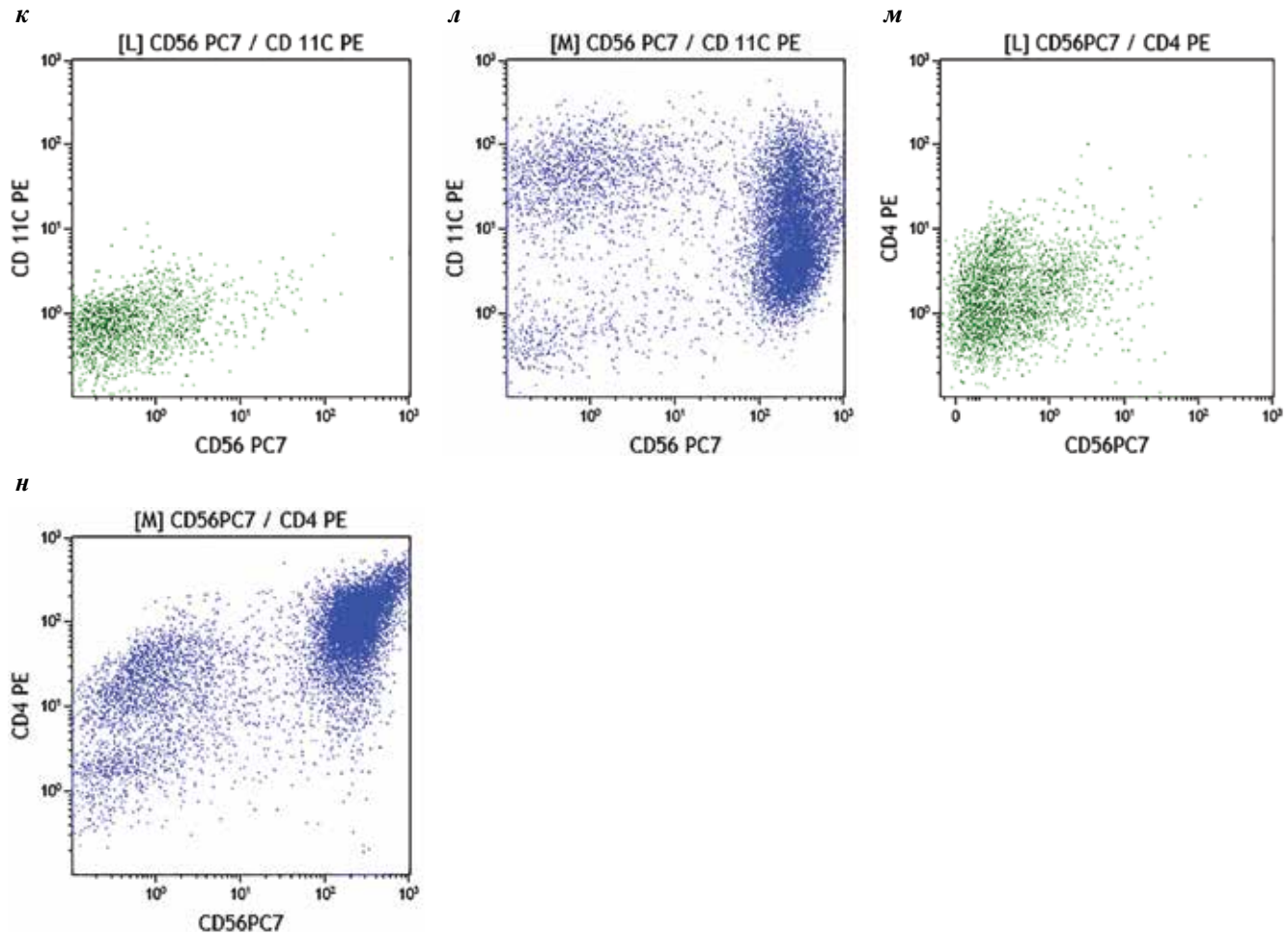


Рис. 3. Результаты иммунофенотипирования костного мозга методом проточной цитометрии. Точечные графики экспрессии основных определяющих маркеров. Зеленым цветом выделена популяция бластных клеток 1 (а, б, г, е, з, к, м). Синим цветом выделена популяция бластных клеток 2 (а, в, д, ж, и, л, н). Красным цветом обозначены клетки костного мозга гранулоцитарного ростка кроветворения, лимфоидные элементы Fig. 3. Results of bone marrow immunophenotyping by flow cytometry. Dot plots of expression of the main defining markers. The population of blasts No. 1 is highlighted in green (a, б, г, е, з, к, м). Blast population No. 2 is highlighted in blue (a, в, д, ж, и, л, н). Bone marrow cells of the granulocytic germ of hematopoiesis, lymphoid elements are marked in red

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2007. С. 409–502.
Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. Acute leukemia. Clinical oncohematology: a guide for physicians. Ed.: M.A. Volkova. 2nd edn., revised and additional. Moscow: Litterra, 2007. Pp. 409–502. (In Russ.).
2. Паровичникова Е.Н. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Программное лечение заболеваний крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 153–207.
Parovichnikova E.N. Clinical protocol OML-01.10 for the treatment of adult acute myeloid leukemia. Program treatment of blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 153–207. (In Russ.).
3. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
4. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
6. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
7. Зуева Е.Е., Куртова А.В., Русанова Е.Б. и др. Диагностика онкогематологических заболеваний с помощью проточной цитометрии. Под ред. В.Л. Эмануэля. СПб.: СпецЛит, 2017. 327 с.
Zueva E.E., Kurtova A.V., Rusanova E.B. et al. Diagnosis of oncohematological diseases using flow cytometry. Ed.: V.L. Emanuel. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. 327 p. (In Russ.).

8. Roberts A.S., Shetty A.S., Mellnick V.M. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features. *Clin Radiol* 2016;71(9):807–14. DOI: 10.1016/j.crad.2016.05.014
9. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 4-е изд., доп. М.: Триада, 2016. 434 с.
Lugovskaya S.A., Pochtar M.E. Hematological atlas. 4th edn., additional. Moscow: Triada, 2016. 434 p. (In Russ.).
10. Кит О.И., Гуськова Н.К., Селютин О.Н. и др. Особенности дифференциальной диагностики острого моноцитарного лейкоза (ОМЛ-М5а) у детей на примере клинического случая. Южно-Российский онкологический журнал 2020;1(1):76–83. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-7
Kit O.I., Guskova N.K., Selyutina O.N. et al. Features of the differential diagnosis of acute monocytic leukemia (AML-M5a) in children on the example of a clinical case. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* = South Russian Journal of Cancer 2020;1(1):76–83. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-7

Вклад авторов

Н.К. Гуськова: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи, перевод на английский язык, утверждение итогового варианта текста статьи;
О.Н. Селютин: выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Б. Лысенко, Н.Ю. Саманева: ведение пациента в клинике, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных;
Е.А. Гуськова: описание клинического случая, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;
А.К. Донская: сбор и обработка материала, написание текста статьи, интерпретация и анализ данных;
Е.А. Капуза: описание клинического случая, консультация, редактирование статьи;
Т.Ф. Пушкарева: интерпретация и анализ данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.K. Guskova: study design development, laboratory studies, systematizing and analyzing of the data obtained, article writing, translation into English, article approval;
O.N. Selyutina: laboratory studies, systematizing and analyzing of the data obtained, review of publications on the article topic, article writing, article editing;
I.B. Lysenko, N.Yu. Samaneva: patient management, description of the clinical case, data analysis and interpretation;
E.A. Guskova: description of the clinical case, data analysis and interpretation, article editing;
A.K. Donskaya: data collection and processing, article writing, data analysis and interpretation;
E.A. Kapuza: description of the clinical case, consultation, article editing;
T.F. Pushkareva: data analysis and interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
О.Н. Селютин / O.N. Selyutina: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
Н.Ю. Саманева / N.Yu. Samaneva: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>
Е.А. Капуза / E.A. Kapuza: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93



Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Хронический миелолейкоз – Ph-позитивное миелопролиферативное заболевание, которое обычно проявляется гиперлейкоцитозом и массивной спленомегалией. Хронический миелолейкоз редко встречается в детском и подростковом возрасте, на его долю приходится от 2 до 3 % случаев всех лейкозов. Приапизм считается редким проявлением хронического миелоидного лейкоза и представляет собой неотложную урологическую патологию, требующую своевременного лечения для предотвращения долгосрочных осложнений, в частности эректильной дисфункции. В настоящем обзоре представлены данные литературы о приапизме как первом признаке хронического миелолейкоза, а также первое в отечественной литературе описание клинического случая приапизма у пациента 9 лет с хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дети, злокачественный приапизм, ингибитор тирозинкиназ**Для цитирования:** Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):88–93. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93

Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Tatyana Yur'evna Pavlova md.pavlovaty@mail.ru

Chronic myeloid leukemia is a Ph-positive myeloproliferative disease, which is usually manifested by hyperleukocytosis and massive splenomegaly. Chronic myeloid leukemia is rare in childhood and adolescence, it accounts for 2 to 3 % of all leukemias cases. Priapism is a rare manifestation of chronic myeloid leukemia and is an urgent urological condition that requires timely treatment to prevent long-term complications, in particular, erectile dysfunction. This review presents the literature information about priapism as the first sign of chronic myeloid leukemia, as well as the first description in the Russian literature of a clinical case of priapism in a 9-year-old patient with chronic myeloid leukemia.

Keywords: chronic myeloid leukemia, children, malignant priapism, tyrosine kinase inhibitor**For citation:** Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):88–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к группе клональных миелопролиферативных заболеваний и характеризуется неконтролируемой экспансией плюрипотентных гемопоэтических стволовых

клеток. ХМЛ был первым злокачественным новообразованием, при котором выявлена уникальная хромосомная аномалия — реципрокная транслокация между длинными плечами хромосом 9 и 22, t(9;22)(q34;q11) — филадельфийская (Ph) хромосома. В результате данной

транслокации возникает химерный онкоген *BCR-ABL* (breakpoint cluster region-abelson), кодирующий BCR-ABL тирозинкиназу, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз.

В педиатрической практике ХМЛ встречается редко — на его долю приходится до 3 % всех лейкозов у детей и подростков [1]. Известно, что количество лейкоцитов при ХМЛ у детей и подростков (медиана $224 \times 10^9/\text{л}$) [2] выше, чем у взрослых ($12\text{--}174 \times 10^9/\text{л}$) [3]. Ведущие симптомы при диагностике ХМЛ — астения (45–60 %), спленомегалия (20–30 %), снижение массы тела (15–20 %) и кровотечения (10 %) [4]. Приапизм считается редким проявлением ХМЛ и в основном обусловлен гиперлейкоцитозом и венозной обструкцией. Приапизм, возникающий на фоне любого лейкоза, — неотложная ситуация, требующая незамедлительной терапии: симптоматической, хирургической, циторедуктивной и раннего начала таргетной терапии.

Клинические особенности хронического миелолейкоза у детей

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что заболеваемость варьирует от 0,6 до 1,2 случая на 1 млн детского населения в год и увеличивается с возрастом [5, 6].

Хронический миелолейкоз у детей и подростков отличается от ХМЛ взрослых [5, 7]. Дети и подростки с ХМЛ, как правило, имеют более агрессивные признаки заболевания: большее количество лейкоцитов, больший размер селезенки, высокую частоту продвинутых стадий заболевания при постановке диагноза [5, 8], а также более высокую долю мутировавших генов-драйверов опухоли [9].

Постановка диагноза ХМЛ у детей основывается на тех же клинических рекомендациях, которые используются у взрослых [6]. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) включают:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр с определением размеров селезенки и печени (сантиметров от края реберной дуги);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ сыворотки крови;
- аспирационную биопсию костного мозга с последующим морфологическим исследованием;
- кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) для подтверждения наличия транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ (Ph-хромосомы) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения транскрипта химерного гена *BCR-ABL1*.

Цитологическое исследование ликвора у пациентов, страдающих хронической фазой ХМЛ, не требуется.

Рекомендации NCCN поддерживаются Международным комитетом Берлин—Франкфурт—Мюнстер (I-BFM) исследовательской группы по ХМЛ [10].

Как правило, первоначальные признаки ХМЛ представлены гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией, а также неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, усталость и снижение массы тела. В очень редких случаях в результате лейкостаза за счет миело-пролиферации развивается злокачественный приапизм (<3 %) [11]. С учетом того что приапизм как признак гематологического заболевания — редкое событие, концепция терапии заключается в оказании незамедлительной хирургической помощи и своевременном начале лечения основного заболевания.

Японской педиатрической исследовательской группой по лейкозам/лимфомам (JPLSG) были проанализированы данные 256 пациентов с диагнозом ХМЛ в возрасте до 20 лет в период с 1996 по 2011 г. [12]. Мальчиков было больше, чем девочек, практически вдвое. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,3 (0,9–19,8) года. Примерно 45 % пациентов были младше 10 лет. Среднее количество лейкоцитов при постановке диагноза составляло $161,7 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $3,4\text{--}903 \times 10^9/\text{л}$). У 74,9 % пациентов отмечено увеличение размера селезенки в среднем на +6 (0...+36) см из-под края реберной дуги. Лейкостаз диагностирован у 9,7 % пациентов, только у 4 (1,7 %) из них выявлено развитие злокачественного приапизма. Размер селезенки ниже левого реберного края у пациентов с лейкостазом оказался значительно больше по сравнению с таковым у пациентов без лейкостаза: 13 см против 5 см ($p < 0,01$). Доля пациентов со спленомегалией (+10 см из-под края реберной дуги) достигала 22,5 %. Медиана количества лейкоцитов у пациентов с лейкостазом была значительно выше, чем у пациентов без лейкостаза: $458,5 \times 10^9/\text{л}$ против $151,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). Наименьшее количество лейкоцитов у пациентов с лейкостазом составило $239,8 \times 10^9/\text{л}$ [12].

Злокачественный приапизм

Приапизм — стойкая болезненная эрекция, которая продолжается более 4 ч и не связана с сексуальной стимуляцией. В педиатрической практике приапизм встречается достаточно редко, а наиболее распространенной его причиной в этой популяции является серповидно-клеточная анемия (67 %) [13, 14]. Частота приапизма у взрослых пациентов с лейкозом составляет около 1–5 %, в педиатрической практике это осложнение встречается реже [13, 15].

Злокачественный приапизм при ХМЛ обусловлен инвазией лейкоэмическими клетками кавернозных синусов и венозной системы и относится к ишемическому типу. Это явление связано с агрегацией лейкоэмических клеток в кавернозных телах и дорсальных венах полового члена. Еще одним возможным механизмом развития злокачественного приапизма при ХМЛ может быть механическое сдавление брюшных вен за счет гиперспленомегалии. Также причиной злокачественного приапизма может быть инфильтрация крестцовых нервов

бластными клетками или вовлечение центральной нервной системы в опухолевый процесс [13, 16].

Терапия хронического миелолейкоза

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) за последние 2 десятилетия изменило терапевтическую тактику при ХМЛ, что позволило достичь ожидаемой продолжительности жизни у взрослых пациентов с ХМЛ, равной таковой в общей популяции [17]. Лечение ТКИ 1-го поколения иматиниба мезилатом улучшило результаты терапии ХМЛ и у детей [18–20]. ТКИ 2-го поколения, такие как дазатиниб и nilотиниб, были одобрены соответственно в 2017 и 2018 гг. в качестве 1-й линии терапии у детей, но на практике данные препараты используются при неэффективности и/или непереносимости иматиниба мезилата, что встречается достаточно редко. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности и переносимости ТКИ 3-го поколения понатиниба у детей [21]. Следовательно, существование 3 поколений ТКИ и высокая их эффективность существенно сократили показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ.

В настоящее время в реальной клинической практике в качестве 1-й линии лечения взрослых пациентов доступны следующие препараты ТКИ: иматиниба мезилат, дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб. В дополнение к иматиниба мезилату, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2003 г., ТКИ 2-го поколения дазатиниб и nilотиниб были одобрены также для лечения детей в качестве препаратов 1-й линии [22]. В настоящее время в педиатрической практике лечения ХМЛ имеется больше опыта в отношении эффективности, токсичности и сопутствующих осложнений иматиниба мезилата, чем других ТКИ [18–20]. При терапии иматиниба мезилатом 10-летняя общая выживаемость детей с ХМЛ составляет 97 %, выживаемость без прогрессирования заболевания — 91,4 % [23]. Иматиниба мезилат и дазатиниб назначаются 1 раз в день и могут приниматься во время еды, тогда как nilотиниб — 2 раза в день за 2 ч до и через 1 ч после еды (см. таблицу). Эти рекомендации по применению затрудняют использование nilотиниба для пациентов младшей возрастной группы.

Дозу ТКИ следует корректировать с учетом площади поверхности тела, но не следует превышать максимально допустимую дозу [24]. В рандомизированных исследованиях у взрослых пациентов применение ТКИ 2-го поколения способствовало достижению более быстрого и глубокого молекулярного ответа, чем использование иматиниба мезилата, хотя преимуществ в показателях общей выживаемости не наблюдалось [25, 26]. Ни в одном рандомизированном исследовании иматиниба мезилат не сравнивался с препаратами

2-го поколения у пациентов детского возраста, но показатели достижения молекулярного ответа при применении ТКИ 2-го поколения оказались сопоставимы с таковыми у взрослых [21, 22]. В ряде исследований было показано, что частота и глубина молекулярных ремиссий на 6-м и 12-м месяцах терапии оказались существенно больше при использовании препаратов 2-го поколения в 1-й линии. Тем не менее к 18-му месяцу лечения частота достижения большого молекулярного ответа при применении ТКИ 1-го и 2-го поколений оказывалась одинаковой [19, 21, 22]. В связи с более быстрой элиминацией опухолевого клона и достижением большого молекулярного ответа на фоне терапии ТКИ 2-го поколения вероятность формирования резистентных опухолевых субклонов ниже и реже отмечается трансформация ХМЛ из хронической фазы в фазу акселерации и бластного криза. Следует отметить, что ТКИ 2-го поколения более токсичны, чем иматиниба мезилат, и вызывают такое осложнение, как развитие кардиоваскулярной патологии (чаще описана у взрослых больных) [27, 28]. В ходе анализа побочных эффектов при терапии дазатинибом у детей плевральный или перикардальный выпот оказался редким событием, тогда как чаще наблюдались гипокалиемия, диарея, повышение уровня креатинина (II–III степеней). При использовании nilотиниба у детей регистрировались увеличение уровней билирубина крови, щелочной фосфатазы и головные боли [21, 22].

Дозы ингибиторов тирозинкиназ для лечения хронического миелолейкоза у детей

Doses of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia in children

Препарат Drug	Доза Dose
Иматиниба мезилат Imatinib mesilate	340 мг/м ² /сут, максимальная доза 600 мг 340 mg/m ² /day, maximum dose 600 mg
Дазатиниб Dasatinib	60 мг/м ² /сут, максимальная доза 100 мг 60 mg/m ² /day, maximum dose 100 mg
Нилотиниб Nilotinib	460 мг/м ² /сут за 2 приема 460 mg/m ² /day for 2 doses

Ответ на терапию ТКИ определяется путем оценки клиничко-гематологических показателей, Ph-хромосомы и химерного транскрипта BCR-ABL.

Полная клиничко-гематологическая ремиссия — нормализация показателей периферической крови (уровень лейкоцитов не выше $10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — не выше $450 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле отсутствуют миелоциты и промиелоциты, число базофилов менее 5 %) и регрессия гепатоспленомегалии. Оптимальным является ее достижение к 3-му месяцу лечения.

Полным цитогенетическим ответом считается, когда при анализе 20 метафаз, клетки с Ph-хромосомой не встречаются. Оптимальным является его достижение к 12-му месяцу терапии.

Полный молекулярный ответ — отсутствие химерного транскрипта BCR-ABL при проведении высокочувствительной ПЦР.

Большой молекулярный ответ — снижение уровня химерного транскрипта BCR-ABL в 1000 раз (на 3 log и более) по сравнению с инициальным значением до начала терапии. Оптимальным считается его достижение к 18-му месяцу лечения [24].

Первичная резистентность к ТКИ у пациентов с ХМЛ в хронической фазе встречается редко. Следовательно, рутинное тестирование на выявление типа мутации BCR-ABL не требуется для пациентов с оптимальным ответом на ТКИ. Комитет I-BFM по ХМЛ рекомендует проводить анализ на мутации только в том случае, если наблюдается неоптимальный ответ или отсутствие ответа [10].

Клинический случай

Пациент Н., 9 лет, болеет с конца февраля 2022 г., в дебюте заболевания отмечалась болезненная эрекция на протяжении 4 дней с рецидивирующим течением, не связанная с сексуальной стимуляцией, травмой или приемом лекарственных средств. В связи с этим пациент был госпитализирован в отделение неотложной помощи по месту жительства, где диагностирован приапизм и выполнено хирургическое вмешательство в объеме: спонгиокавернозное шунтирование. При обращении в стационар селезенка определялась на +6 см из-под края реберной дуги. В общем анализе крови: уровни лейкоцитов $146 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 86 г/л, тромбоцитов $860 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 43 %, метамиелоцитов 27 %, палочкоядерных нейтрофилов 2 %, сегментоядерных нейтрофилов 18 %, эозинофилов 2 %, лимфоцитов 2 %, бластных клеток 6 %. С подозрением на опухолевое заболевание системы крови 18.04.2022 (через 3 нед после проведенного оперативного вмешательства) пациент поступил в отделение детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При поступлении состояние больного тяжелое, обусловлено интоксикационным и геморрагическим синдромами, гиперлейкоцитозом и тромбоцитозом по данным общего анализа крови.

При осмотре и пальпации край печени определялся на +6 см из-под края реберной дуги, селезенки — на +12 см. Геморрагический синдром в виде кровотечения из уретры. В гемограмме (от 18.04.2022): уровни лейкоцитов $206,7 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 82 г/л, тромбоцитов $900 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 10 %, метамиелоцитов 10 %, палочкоядерных нейтрофилов 9 %, сегментоядерных нейтрофилов 66 %, лимфоцитов 1 %, моноцитов 1 %, эозинофилов 1 %, базофилов 2 %.

Данные миелограммы (от 21.04.2022): пунктат костного мозга гиперклеточный, полиморфный, бластные клетки составляли 0,8 %. Гранулоцитарный росток значительно расширен (89 %), отмечалась задержка созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов. Красный росток редуцирован. Количество мегакариоцитов повышено.

При стандартном цитогенетическом исследовании (от 24.04.2022) обнаружена транслокация $t(9;22)(q34;q11)$, подтвержденная FISH в 95 % ядер. Методом ПЦР в режиме реального времени выявлена экспрессия химерного гена BCR-ABL1 p210. Величина нормализованного числа копий составляла 4,37 % от контрольного гена ABL. Экспрессия химерного гена BCR-ABL1 p190 не обнаружена.

На основании полученных результатов пациенту был установлен диагноз: ХМЛ, хроническая фаза. В качестве терапии был выбран ТКИ 1-го поколения иматиниба мезилат в дозе 400 мг/сут. На фоне проводимой таргетной и сопроводительной терапии, включавшей гемостатики, инфузионные растворы, заместительные трансфузии эритроцитсодержащих сред, у больного отмечена выраженная положительная динамика: в течение 4 дней терапии геморрагический синдром был купирован, в течение 13 дней лечения уровень лейкоцитов в общем анализе крови снизился до $5,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $720 \times 10^9/\text{л}$, регрессировала интоксикация. К 1 мес терапии нормализовались размеры печени и селезенки.

При контрольном осмотре 24.06.2022 и с учетом результатов общего анализа крови и миелограммы констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Планируется продолжение терапии иматиниба мезилатом с цитогенетическим и ПЦР-исследованиями костного мозга на 6, 12 и 18-й месяцы терапии.

Обсуждение

Гиперлейкоцитоз, часто отмеченный при ХМЛ, является результатом неконтролируемой пролиферации опухолевого клона и может сопровождаться лейкостазом. Клинические проявления лейкостаза — головные боли, головокружения, неврологический дефицит, снижение слуха, тромбоэмболические осложнения и др. В редких случаях возможно развитие приапизма — неотложного урологического состояния, требующего срочного оперативного вмешательства и последующего междисциплинарного лечения для профилактики эректильной дисфункции [29]. Злокачественный приапизм, связанный с лейкоемической инфильтрацией, относится к ишемическому типу, возникает в результате обструкции венозной системы полового члена и характеризуется стойкой ригидностью кавернозных тел и болезненной эрекцией [30]. Для дифференциальной диагностики приапизма ишемического и неишемического типов помимо анамнеза и клинического обследования важны анализ газов кавернозной крови и цветное дуплексное

ультразвуковое исследование [30]. Первоначальная терапия данного неотложного состояния должна включать кавернозную аспирацию с ирригацией или без нее. Если приапизм сохраняется даже после аспирации крови из кавернозных тел, следует провести интракавернозную инъекцию сосудорасширяющих препаратов. Хирургическое шунтирование должно быть последним этапом, если детумесценция не достигается в течение 24–48 ч. Целью шунтирования являются установление нового венозного оттока и восстановление нормального артериального притока к кавернозным телам [30].

Заключение

Развитие приапизма при ХМЛ может быть первым симптомом этого злокачественного новообразования, и именно жалобы на длительную болезненную эрекцию могут стать причиной для обращения за медицинской помощью. В связи с этим симптоматическое хирургическое лечение данного неотложного состояния и последующая противоопухолевая терапия демонстрируют пример успешного междисциплинарного клинического взаимодействия, результатом которого явилось достижение полной клинико-гематологической ремиссии в оптимальные сроки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horibe K., Saito A.M., Takimoto T. et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 2013;98(1):74–88. DOI: 10.1007/s12185-013-1364-2
- Millot F., Traore P., Guilhot J. et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005;116(1):140–3. DOI: 10.1542/peds.2004-2473
- Savage D.G., Szydlo R.M., Goldman J.M. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96(1):111–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.d01-1982.x
- Rowe J.M., Lichtman M.A. Hyperleukocytosis and leukostasis: Common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63(5):1230–4.
- Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M. et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127(4):392–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-648667
- Hijiya N., Millot F., Suttrop M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):107–19. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.008
- Castagnetti F., Gugliotta G., Baccarani M. et al. GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015;26(1):185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdu490
- Millot F., Guilhot J., Suttrop M. et al. Advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the experience of the international registry for chronic myeloid leukemia (CML) in children and adolescents (I-CML-Ped Study). *Blood* 2017;130:316.
- Ernst T., Busch M., Rinke J. et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(9):2046–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0157-2
- De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014;167(1):33–47. DOI: 10.1111/bjh.12977
- Becerra-Pedraza L.C., Jiménez-Martínez L.E., Peña-Morfin I. et al. Priapism as the initial sign in hematologic disease: case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2018;43:13–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.12.038
- Kurosawa H., Tanizawa A., Tono C. et al. Leukostasis in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):406–11. DOI: 10.1002/pbc.25803
- Paladino N., Roldán D., Caram M.S. Priapismo en pediatría: presentación inicial de una leucemia mieloide crónica [Priapism in pediatrics: initial presentation of chronic myeloid leukemia (In Spanish)]. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(5):e104–8. DOI: 10.1590/S0325-00752011000500016
- Fowler J.E.Jr, Koshy M., Strub M. et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol* 1991;145(1):65–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38248-4
- Chang M.W., Tang C.C., Chang S.S. Priapism – a rare presentation in chronic myeloid leukemia: case report and review of the literature. *Chang Gung Med J* 2003;26(4):288–92.
- Ponniah A., Brown C.T., Taylor P. Priapism secondary to leukemia: effective management with prompt leukapheresis. *Int J Urol* 2004;11(9):809–10. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00872.x
- Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
- Suttrop M., Schulze P., Glauche I. et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32(7):1657–69. DOI: 10.1038/s41375-018-0179-9
- Millot F., Baruchel A., Guilhot J. et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2827–32. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7114
- Champagne M.A., Fu C.H., Chang M. et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):56–62. DOI: 10.1002/pbc.23031
- Kodama Y., Sato A., Kato K. et al. Ponatinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia: a retrospective survey of the Japan Children's Cancer Group. *Int J Hematol* 2022;116(1):131–8. DOI: 10.1007/s12185-022-03329-5
- Zwaan C.M., Rizzari C., Mechinaud F. et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2460–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8280
- Leung W.Y., Cheuk D.K., Cheng F.W. et al. Outcome prediction of chronic myeloid leukemia (CML) in children. *Ann Hematol* 2022;101(8):1677–88. DOI: 10.1007/s00277-022-04852-5
- Athale U., Hijiya N., Patterson B.C. et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(9):e27827. DOI: 10.1002/pbc.27827
- Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia

- in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30(5):1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5
26. Cortes J.E., Gambacorti-Passerini C., Deininger M.W. et al. Bosutinib *versus* imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36(3):231–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162
27. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013;27(6):1310–5. DOI: 10.1038/leu.2013.69
28. Douxfils J., Haguet H., Mullier F. et al. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(5):625–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5932
29. Dhar J., Chhabra G., Khandelwal L. et al. Priapism as a debut presentation of chronic myeloid leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(1):78–80. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.01.78
30. Montague D.K., Jarow J., Broderick G.A. et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1318–24. DOI: 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Ю. Павлова / T.Yu. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. 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.

Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве

О.Ю. Виноградова^{1,2,3}, М.М. Панкрашкина¹, Д.И. Шихбабаева¹, М.В. Черников¹, А.Л. Неверова¹, В.Л. Иванова¹, Е.А. Никитин¹, Е.В. Усикова¹, В.В. Птушкин^{1,2,3}

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ольга Юрьевна Виноградова olgavinz@mail.ru

Введение. На протяжении многих лет основными целями лечения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований являлись сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. Как правило, это не приводило к существенному увеличению продолжительности жизни при первичном миелофиброзе и снижению риска развития фиброза у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. К настоящему времени создан новый класс таргетных препаратов – ингибиторы JAK2, обладающие патогенетическим действием. Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность первого зарегистрированного препарата данного класса руксолитиниба: быстрое снижение симптомов опухолевой интоксикации, симптомов, связанных с развитием спленомегалии, увеличение показателей общей выживаемости. Известно, что данные, полученные в ходе клинических исследований лекарственных средств, могут отличаться от результатов в рамках обычной клинической практики. В реальной практике препараты используются у значительно более широкой разнородной популяции больных, менее ограниченной, прежде всего, по возрастным и коморбидным характеристикам, возможен анализ когорт с включением большого числа клинических случаев при длительном периоде наблюдения. В связи с этим большой интерес представляет реальный клинический опыт длительного применения руксолитиниба у пациентов, набор которых сужен лишь клиническими противопоказаниями к назначению препарата.

Цель исследования – представить собственный опыт таргетной терапии миелофиброза и сопоставить полученные результаты с данными клинических исследований.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы данные 141 пациента (67 (47,5 %) мужчин и 74 (52,5 %) женщин) с миелофиброзом в хронической фазе, получавших руксолитиниб. Из них у 109 (69 %) пациентов диагностирован первичный миелофиброз, у 26 (16 %) – постполицитемический, у 6 (4 %) – посттромбоцитемический. Медиана возраста к моменту начала терапии – 62 (18–84) года. Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба – 79 (1–401) мес. В соответствии с критериями Динамической международной шкалы оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) 13 % пациентов отнесены к группе низкого риска, 38 % – промежуточного-1, 36 % – промежуточного-2, 13 % – высокого риска. У большинства пациентов (52 %) имел место фиброз костного мозга III степени.

Результаты. Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 18 (1–115) мес. Купирование симптомов интоксикации наблюдали у 74 (81 %) из 91 больного, уменьшение размера селезенки – у 81 % (у 25 % пациентов размер селезенки нормализовался). Прирост медианы уровня гемоглобина составил 15 %. Доля гемотрансфузионных больных сократилась в 4 раза (с 39 до 9 %). У большинства пациентов с исходными высоким и низким уровнями тромбоцитов их средний уровень нормализовался. Полный клинико-гематологический ответ был достигнут в 16 % ($n = 23$) случаев, частичный ответ – в 26 % ($n = 37$), клиническое улучшение – в 21 % ($n = 30$), стабилизация заболевания – в 33 % ($n = 46$). Не был получен ответ у 1 (1 %) больного, в 3 (3 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания. На момент проведения анализа 81 (57 %) из 141 пациента продолжал лечение руксолитинибом. У 33 (22 %) пациентов летальный исход связан с сопутствующими заболеваниями, из них 20 (14 %) больных погибли от доказанной инфекции COVID-19. Общая выживаемость составила: 1-летняя – 81 %, 2-летняя – 73 %, 5-летняя – 50 %. Общая выживаемость без учета смертей из-за COVID-19: 1-летняя – 92 %, 2-летняя – 85 %, 5-летняя – 70 %. Неблагоприятными предикторами плохого прогноза общей выживаемости явились массивная спленомегалия и высокая степень фиброза.

Заключение. В рутинной гематологической практике таргетная терапия ингибитором янус-киназ руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом показала высокую эффективность. Самым быстрым эффектом руксолитиниба можно признать значительное уменьшение выраженности общих симптомов и степени спленомегалии. Прием препарата переносится в целом удовлетворительно. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

при лечении миелофиброза руксолитинибом в рутинной клинической практике соответствуют результатам международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, постполицитемический миелофиброз, посттромбоцитемический миелофиброз, JAK2V617F, руксолитиниб, клиническая практика, таргетная терапия

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Шихбабаева Д.И. и др. Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве. Онкогематология 2022;17(4):94–105. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105

Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience

O.Yu. Vinogradova^{1,2,3}, M.M. Pankrashkina¹, D.I. Shikhabaeva¹, M.V. Chernikov¹, A.L. Neverova¹, V.L. Ivanova¹, E.A. Nikitin¹, E.V. Usikova¹, V.V. Ptushkin^{1,2,3}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow 117198, Russia;

³Department of Hematology, Oncology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Olga Yur'evna Vinogradova olgavinz@mail.ru

Background. For many years the primary aim of treatment strategy for Ph-negative myeloproliferative neoplasms has been to restrain disease progression, with lasting relief and management of symptoms to improve patients' quality of life. Generally, this did not lead to a significant increase in life expectancy with primary myelofibrosis and didn't decrease the risk of fibrosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. To date a new class of targeted drugs has been developed, it is JAK2 inhibitors with pathogenetic effects. The results of clinical trials showed the high efficacy of the first registered drug of this kind – ruxolitinib – that includes a faster reduction in the symptoms of tumor intoxication and in symptoms associated with the development of splenomegaly and increase in the overall survival rates. It is known that the data obtained during clinical trials of medicines may differ from the results obtained in routine clinical practice. In actual practice drugs are used in a much wider heterogeneous population of patients, less limited first of all by age and comorbid characteristics. It is possible to analyze cohorts of patients including a larger number of clinical cases with a longer follow-up period. In this regard of great interest is the actual clinical experience of long-term use of ruxolitinib in patients whose set is limited only by clinical contraindications for prescribing the drug.

Aim. To present our own actual experience of targeted therapy of myelofibrosis and compare the results obtained with the data of clinical trials.

Materials and methods. Our analysis includes data from 141 patients (67 (47.5 %) men and 74 (52.5 %) women) in a chronic phase myelofibrosis. All patients received ruxolitinib. Of these, 109 (69 %) patients had primary myelofibrosis, 26 (16 %) – postpolycythemia myelofibrosis, 6 (4 %) – postessential thrombocythemia myelofibrosis. The median age at the start of therapy was 62 (18–84) years. The median disease duration before ruxolitinib was prescribed – 79 (1–401) months. According to the DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) criteria, 13 % of patients were assigned to the low risk group, 38 % – to the intermediate-1, 36 % – to the intermediate-2, 13 % – to the high risk group. Most patients (52 %) had grade 3 bone marrow fibrosis.

Results. The median duration of treatment was 18 (range from 1 to 115) months. Symptoms of intoxication were relieved 74 (81 %) of 91 patients, the spleen size decreased in 81 % of patients (the spleen size returned to normal in 25 % of patients). The increase in the median hemoglobin level was 15 %. The proportion of patients requiring blood transfusion decreased by 4 times (from 39 to 9 %). Mean platelet levels normalized in most patients with baseline high and low platelet levels. A complete clinical and hematological response was achieved in 16 % ($n = 23$) of cases, a partial response – in 26 % ($n = 37$) of cases, clinical improvement – in 21 % ($n = 30$), disease stabilization – in 33 % ($n = 46$) of cases. No response was received in 1 (1 %) patient and in 3 (3 %) cases there was progression of the disease. At the time of analysis, 81 (57 %) of 141 patients were continuing the ruxolitinib treatment. The fatal outcome in 33 (22 %) patients was associated with concomitant diseases, among which 20 (14 %) died from proven COVID-19 infection. Overall survival: 1-year 81 %, 2-year 73 %, 5-year 50 %. Overall survival excluding deaths due to COVID-19: 1-year 92 %, 2-year 85 %, 5-year 70 %. Massive splenomegaly and a high degree of fibrosis were unfavorable predictors of prognosis of overall survival.

Conclusion. Target therapy with Janus kinase inhibitor ruxolitinib has demonstrated high efficacy in patients with myelofibrosis in routine clinical practice. The most rapid effect ruxolitinib had on the spleen size and the symptoms of intoxication. Tolerability of ruxolitinib therapy was generally satisfactory. The overall and progression-free survival rates in patients with myelofibrosis, receiving ruxolitinib in the clinical setting was consistent with the results of international multicenter clinical trials.

Keywords: primary myelofibrosis, postpolycythemic myelofibrosis, postthrombocytopenic myelofibrosis, JAK2V617F, ruxolitinib, clinical practice, target therapy

For citation: Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Shikhbabaeva D.I. et al. Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):94–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105

Введение

На протяжении многих лет основным лекарственным методом терапии классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза (МФ)) в хронической фазе являлось циторедуктивное воздействие цитостатиков (наиболее часто использовалась гидроксимочевина) и препаратов группы интерферонов α , а также средств, обладающих антиагрегантным/антикоагулирующим эффектом. Основными целями такой стратегии лечения были сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. Как правило, это не приводило к существенному увеличению продолжительности жизни при первичном МФ и снижению риска развития фиброза у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией.

К настоящему времени во многом расшифрованы молекулярно-генетические механизмы развития миелопролиферативных новообразований, создан новый класс таргетных препаратов — ингибиторы JAK2, обладающие патогенетическим действием. Так, первый зарегистрированный препарат данного класса руксолитиниб оказывает влияние и на активированную вследствие мутации V617F янус-киназу JAK2, и на «дикий» тип белков семейства JAK. В связи с этим препарат может быть эффективным при лечении больных МФ, как JAK2V617F-положительных, так и имеющих JAK2-отрицательный статус.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность руксолитиниба. Уже в первые месяцы наблюдения за пациентами препарат приводил к быстрому снижению симптомов опухолевой интоксикации и симптомов, связанных с развитием спленомегалии [1]. Руксолитиниб вызывает редукцию опухолевого клона, что ведет к уменьшению проявлений заболевания, а также имеет удовлетворительную переносимость и приемлемую токсичность. Наиболее значимым результатом его применения явилось увеличение показателей общей выживаемости (более чем в 3 раза) по сравнению с плацебо или традиционной терапией. Впервые у больных с первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим МФ удалось уменьшить риск смерти [2].

Известно, что данные клинических исследований лекарственных препаратов могут отличаться от результатов, полученных в рамках обычной клинической практики. Как правило, это связано с ограничением отбора больных в клинические исследования в строгом

соответствии с критериями включения и исключения и числом больных, прописанным в условиях протоколов. Наблюдение за пациентами в рамках клинических исследований часто непродолжительно по времени. В реальной практике препараты используются у значительно более широкой разнородной популяции больных, менее ограниченной, прежде всего, по возрастным и коморбидным характеристикам, возможен анализ когорт с включением большого количества клинических случаев при длительном периоде наблюдения. Поэтому результаты исследований в реальной клинической практике, с одной стороны, могут служить подтверждением данных клинических исследований, с другой — отражают неоднородность всех получающих лечение пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями, пожилого возраста и др. Кроме этого, могут быть получены сведения о проводимых фактически режимах терапии, включая дозу, продолжительность, использование ресурсов [3].

В связи с этим большой интерес представляет реальный клинический опыт применения руксолитиниба у пациентов, набор которых сужен лишь клиническими противопоказаниями к назначению препарата. Ранее в России были опубликованы многоцентровые данные, полученные на начальных этапах наблюдения за сравнительно небольшими когортами больных с миелопролиферативными новообразованиями, принимающих руксолитиниб [4, 5]. К настоящему времени получен больший опыт использования таргетной терапии данной патологии у пациентов Московского городского гематологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ.

Цель исследования — представить собственный опыт таргетной терапии МФ и сопоставить полученные результаты с данными клинических исследований.

Материалы и методы

В рамках проспективного исследования, оценивающего клинические исходы у пациентов МФ в условиях реальной клинической практики, проанализированы данные 141 пациента (67 (47,5 %) мужчин и 74 (52,5 %) женщин) с МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб. Из них у 109 (69 %) пациентов диагностирован первичный МФ, у 26 (16 %) — постполицитемический, у 6 (4 %) — посттромбоцитемический.

Верификацию диагноза первичного МФ проводили на основании критериев Всемирной организации здравоохранения относительно диагностики и терапии миелопролиферативных новообразований (2016) [6],

диагноза постполицитемического, посттромбоцитического МФ — на основании критериев А. Tefferi и соавт. (2007) [7].

Обязательным для установления диагноза МФ (первичного, постполицитемического, посттромбоцитического) являлось его гистологическое подтверждение.

Медиана возраста пациентов к моменту начала терапии руксолитинибом составила 62 (18–84) года. Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 79 (1–401) мес.

До назначения руксолитиниба 69 (49 %) больных получали гидроксимочевину, 7 (4,9 %) — препараты интерферона α , 65 (46 %) — оба препарата. Во всех случаях была зарегистрирована резистентность или непереносимость ранее проведенного лечения.

К моменту начала терапии руксолитинибом 52 (37 %) из 141 пациента нуждались в гемотрансфузиях, у 110 (78 %) имелись симптомы опухолевой интоксикации. Увеличение размера селезенки (нижний край выступает из-под реберной дуги) выявлено в 127 (90 %) случаях. Массивная спленомегалия (нижний край селезенки выступает из-под реберной дуги более чем на 10 см) отмечалась у 89 (63 %) пациентов.

Оценку рисков проводили по Динамической международной шкале оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) и Мутационной международной прогностической шкале (Mutation International Prognostic Scoring System, MIPSS) [8–11]. По шкале DIPSS основная часть пациентов были отнесены к группам промежуточного-1 (38 %) и промежуточного-2 (36 %) риска. В соответствии с критериями MIPSS большинство больных (50 %) соответствовали группе промежуточного-2 риска. У большинства пациентов (52 %) имел место фиброз костного мозга III степени. Распределение пациентов с МФ по группам риска и степени фиброза приведено в табл. 1, 2.

Таблица 1. Распределение больных по шкалам DIPSS и MIPSS, %

Table 1. Distribution of patients according to DIPSS and MIPSS scales, %

Риск Risk	DIPSS (n = 141)	MIPSS (n = 62)
Низкий Low	13	11
Промежуточный-1 Intermediate-1	38	28
Промежуточный-2 Intermediate-2	36	50
Высокий High	13	11

Примечание. DIPSS — Динамическая международная шкала оценки прогноза; MIPSS — Мутационная международная прогностическая шкала.

Note. DIPSS — Dynamic International Prognostic Scoring System; MIPSS — Mutation International Prognostic Scoring System.

У 117 (75 %) из 141 пациента выявлена мутация JAK2V617F, у 28 (18 %) — в гене *CALR*, у 3 (2 %) — в гене *MPL*. У 3 (2 %) пациентов имел место тройной отрицательный статус.

Обследование на наличие мутаций в генах эпигенетических регуляторов проведено 62 пациентам. Эпигенетические мутации выявлены у 17 (27 %) больных, в том числе мутации в гене *ASXL1* — у 15 (24 %), в гене *IDH1* — у 1 (2 %), в гене *EZH2* — у 1 (2 %), в гене *TET2* — у 1 (2 %).

Стандартное цитогенетическое исследование (G-band) выполнено 79 пациентам. В 39 (49 %) случаях выявлен нормальный кариотип. В остальных случаях имели место качественные и/или количественные изменения кариотипа. Цитогенетические характеристики пациентов с МФ представлены в табл. 3.

Таблица 2. Распределение больных по степени фиброза

Table 2. Distribution of patients according to fibrosis degree

Степень фиброза Fibrosis degree	%
I	9
II	39
III	52

Стартовую дозу руксолитиниба определяли с учетом уровня тромбоцитов: при числе тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ руксолитиниб применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки, $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ — 15 мг 2 раза в сутки, более $200 \times 10^9/\text{л}$ — 20 мг 2 раза в сутки [12].

Коррекция дозы руксолитиниба допускалась в зависимости от возникновения нежелательных явлений и ответа на лечение.

Оценку эффективности терапии проводили в соответствии с критериями ответа IWG-MRT и ELN [13]. Для выполнения анализа была создана база данных в табличном процессоре Excel 2016.

Результаты

Медиана продолжительности терапии составила 18 (1–115) мес.

Результаты исследования продемонстрировали клинически значимое и стойкое уменьшение симптоматики уже через 1 мес после начала лечения.

При анализе динамики клинических проявлений к 12 мес терапии руксолитинибом наблюдалось купирование симптомов интоксикации (немотивированное повышение температуры тела, снижение массы тела, профузная ночная потливость) у 74 (81 %) из 91 больного, имеющего симптомы на момент начала терапии и достигшего срока лечения 12 мес. Остальные пациенты отмечали значительное снижение выраженности опухолевой интоксикации. Эта динамика сохранялась и после года терапии.

Таблица 3. Цитогенетические характеристики пациентов с миелофиброзом

Table 3. Cytogenetic characteristics of myelofibrosis patients

Цитогенетическая характеристика Cytogenetic characteristic	n	%
Нормальный кариотип Normal karyotype	39	49
Нет митозов No mitoses	17	22
Делеция 13q 13q deletion	3	4
Трисомия 8 Trisomy 8	2	2
Трисомия 9 Trisomy 9	2	2
46,XY,del(20)(q12)	1	1
46,XX,+1,del(1;15)(q10;q10)	1	1
46,XX,+1,del(1;13)	1	1
del20,t(6;15)	1	1
t(10;12)	1	1
t(1;7)	1	1
t(1;5)	1	1
Инсерция 7, трисомия 21 Insertion 7, trisomy 21	1	1
Моносомия 1, моносомия 14 Monosomy 1, monosomy 14	1	1
Делеция 11q 11q deletion	1	1
Комплексный кариотип Complex karyotype	1	1
Трисомия 1 Trisomy 1	1	1
Патология хромосом 1, 9 Chromosomes 1, 9 abnormalities	1	1
Структурные нарушения хромосомы 18 Chromosome 18 structural abnormalities	1	1

Снижение выраженности симптомов сопровождалось улучшением общего самочувствия, повышением аппетита, уменьшением кахексии и трофологической недостаточности. Усредненный прирост массы тела пациентов за 12 мес терапии составил 6,4 кг (на 9 %), достигнув максимума к 30 мес терапии – 10,9 кг (на 16 %). В дальнейшем отмечалась стабилизация показателя. Динамика массы тела в течение года терапии руксолитинибом представлена на рис. 1.

Наиболее быстро и отчетливо действие руксолитиниба проявлялось при оценке степени спленомегалии в динамике. Уже через 1 мес терапии руксолитинибом достоверное уменьшение размера селезенки отмечено у 65 % больных, через 12 мес – у 81 %. При этом у 25 % пациентов к 12 мес терапии размер селезенки нормализовался. Медиана ее размера к этому сроку уменьшилась на 34 %.

На рис. 2 представлена динамика числа пациентов со спленомегалией и размера селезенки в процессе приема руксолитиниба за весь период наблюдения.

Показатели клинического анализа крови при терапии в целом были стабильными. Медиана уровня гемоглобина перед началом лечения составила 96 (44–199) г/л и постепенно увеличивалась, достигнув 111 (62–148) г/л через 12 мес применения таргетного препарата; прирост составил 15 % (рис. 3). У подавляющего большинства пациентов достигнутый уровень гемоглобина 111 (73–151) г/л был стабильным на протяжении всего срока наблюдения.

В связи с этим значительно уменьшилась зависимость пациентов от трансфузий эритроцитсодержащих сред. Доля гемотрансфузионных больных к 12 мес терапии сократилась в 4 раза. Так, перед началом лечения трансфузии эритроцитов получали 39 % больных, через 12 мес терапии – 9 %. После года лечения положительная динамика сохранялась, через 36 мес терапии руксолитинибом доля таких пациентов сократилась до 3 % (рис. 4).

При анализе динамики уровня тромбоцитов с учетом возможного риска усугубления тромбоцитопении на фоне лечения руксолитинибом, а также необходимости коррекции дозы в зависимости от уровня тромбоцитов были выделены подгруппы больных с различным количеством тромбоцитов на момент начала терапии: $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 52$), $100\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 68$)



Рис. 1. Динамика прироста медианы массы тела больных миелофиброзом к исходному состоянию при лечении руксолитинибом
Fig. 1. Dynamics of the median body weight increase in myelofibrosis patients during ruxolitinib treatment

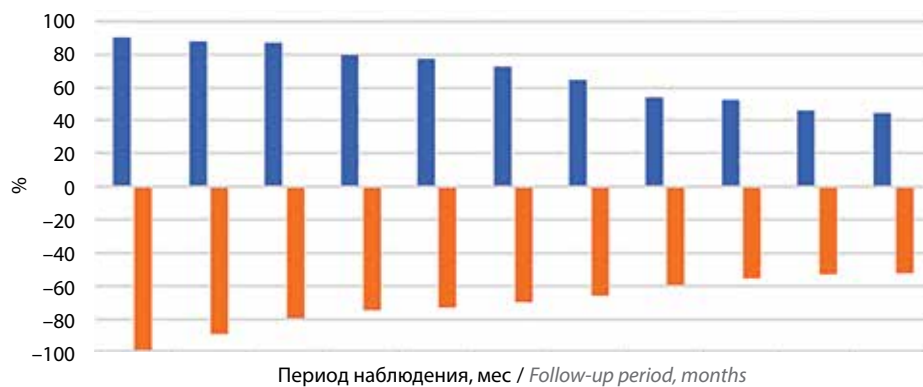


Рис. 2. Динамика числа пациентов со спленомегалией и размера селезенки при лечении руксолитинибом за период наблюдения
Fig. 2. Dynamics of patients with splenomegaly number and spleen size during follow-up period in ruxolitinib treatment



Рис. 3. Динамика медианы уровня гемоглобина при лечении руксолитинибом
Fig. 3. Dynamics of the median hemoglobin level during ruxolitinib treatment

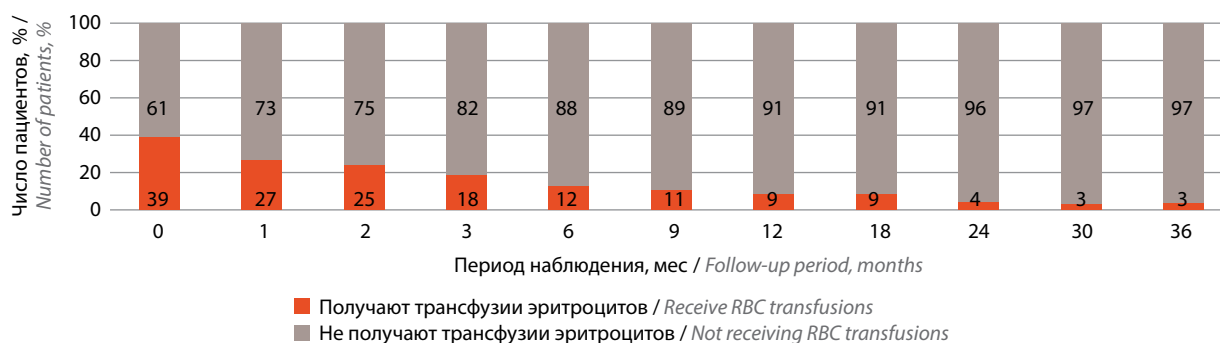


Рис. 4. Динамика трансфузионной зависимости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом
Fig. 4. Dynamics of transfusion dependence in myelofibrosis patients during ruxolitinib treatment

и $>450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 24$). Динамика уровня тромбоцитов в данных группах представлена на рис. 5. У большинства пациентов с исходными высоким и низким уровнями тромбоцитов их средний уровень нормализовался уже к 3-му месяцу лечения, положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

В подавляющем большинстве случаев увеличение положительного общего ответа на терапию наблюдалось на протяжении всего срока лечения руксолити-

нибом. Уже через 1 мес лечения полный или частичный клиничко-гематологический ответ наблюдался у 6 % пациентов, в 25 % случаев имело место клиническое улучшение, в 59 % — стабилизация состояния. К 3 мес лечения клиничко-гематологический ответ различного уровня отмечен у половины больных (полный — у 3 %, частичный — у 6 %, клиническое улучшение — у 29 %), еще в 42 % случаев он соответствовал критериям стабилизации заболевания.

К 12 мес терапии руксолитинибом полный клинико-гематологический ответ был достигнут в 16 % ($n = 23$) случаев, частичный ответ – в 26 % ($n = 37$), клиническое улучшение – в 21 % ($n = 30$), стабилизация заболевания – в 33 % ($n = 46$). Не был получен ответ у 1 (1 %) больного, в 3 (3 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания.

Распределение больных в соответствии с достигнутым ответом в разные сроки терапии представлено на рис. 6.

При оценке молекулярно-генетического ответа на терапию руксолитинибом у JAK2V617F-положительных больных выявлены незначительные колебания медианы аллельной нагрузки (рис. 7). К началу терапии ее уровень составлял 57 (2–100) %, через 6 мес – 50 (11–76) %, через 12 мес – 46 (14–83) %.

Значимой гематологической токсичности руксолитиниба, препятствующей проведению лечения, не отмечено. Переносимость терапии в целом была удовлетворительной.

Ко времени проведения анализа 81 (57 %) из 141 пациента продолжал лечение руксолитинибом. Более

года руксолитиниб получали 91 из 141 больного, более 2 лет – 61, более 3 лет – 43, 4 лет – 23, более 5 лет – 16. Отрицательная динамика (усиление клинической симптоматики, прогрессия до бластной трансформации) имела место в 23 случаях. К моменту анализа данных 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 84 %.

У 60 (43 %) пациентов терапия была прекращена. Причиной отмены препарата у 4 (3 %) пациентов явилось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с последующим достижением ремиссии, у 5 (4 %) – отсутствие эффекта от терапии, у 1 (<1 %) – серьезное нежелательное явление (гепатотоксичность – повышение уровня трансаминаз III–IV степеней), у 1 (<1 %) – отказ от терапии.

В основном прекращение терапии было связано с летальными исходами, однако лишь в 18 (12,7 %) случаях гибель больных произошла вследствие прогрессирования заболевания МФ. У 33 (22 %) пациентов летальный исход был связан с сопутствующими заболеваниями, из них 20 (14 %) больных погибли от

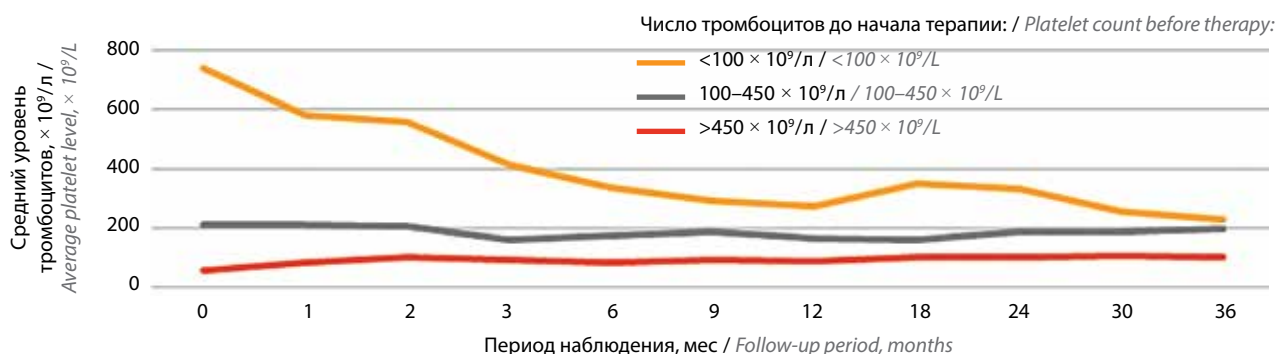


Рис. 5. Динамика медианы уровня тромбоцитов при лечении руксолитинибом
Fig. 5. Dynamics of the median platelet level during ruxolitinib treatment

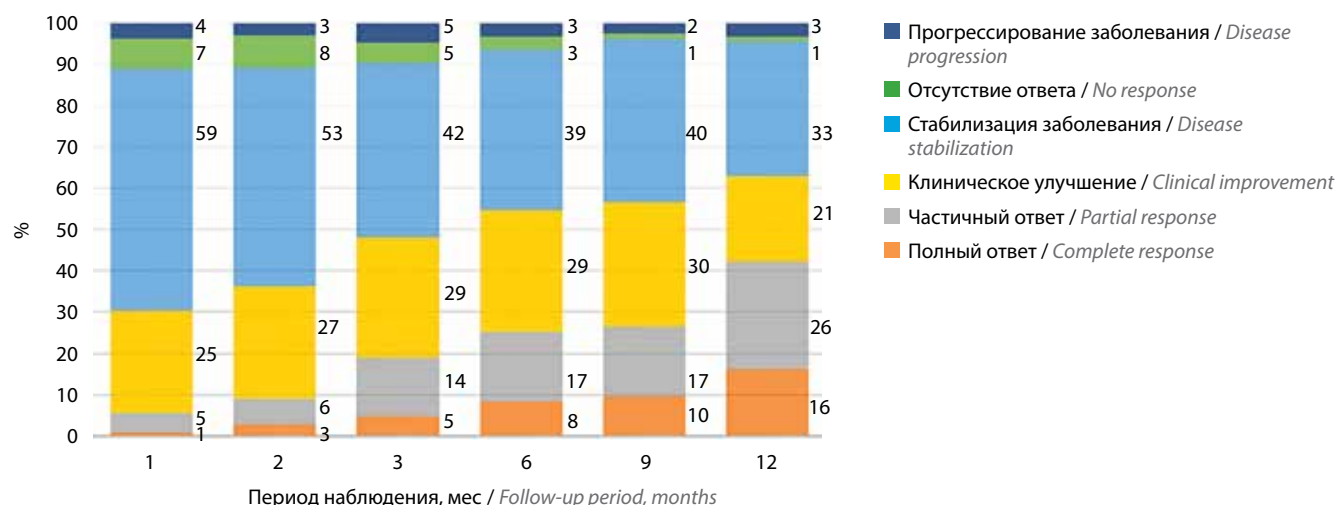


Рис. 6. Динамика ответа на лечение руксолитинибом
Fig. 6. Dynamics of response to ruxolitinib treatment

доказанной инфекции COVID-19. Следует отметить, что коронавирусная инфекция внесла существенный вклад в статистику смертности больных МФ, получающих руксолитиниб. Так, 30 (61 %) пациентов, умерших за весь многолетний период наблюдения, погибли в период 2020–2021 гг. В целом для пациентов с МФ в исследовании получены высокие показатели общей выживаемости. Однако при анализе общей выжива-

емости в динамике по годам наблюдения при сравнении данных на момент начала 2020 г. (период до пандемии COVID-19) и на ноябрь 2021 г. (период пандемии COVID-19) наблюдалось снижение 1-летней выживаемости с 92 до 81 %, 2-летней — с 85 до 73 % и 5-летней — с 70 до 50 %. Медиана общей выживаемости составила 55 мес и не была достигнута при подсчете этого показателя без учета пациентов, погибших в период пандемии COVID-19 (рис. 8).

Попытка выявления неблагоприятных предикторов показала, что массивная спленомегалия (нижний край селезенки выступает из-под реберной дуги более чем на 10 см) и высокая степень фиброза костного мозга ассоциируются с плохим прогнозом относительно общей выживаемости.

Общая выживаемость пациентов с МФ в зависимости от размера селезенки на момент начала терапии и степени фиброза представлена на рис. 9, 10.

Обсуждение

Внедрение таргетной терапии в практику лечения МФ изменило схемы управления заболеванием, значительно увеличив продолжительность жизни пациентов

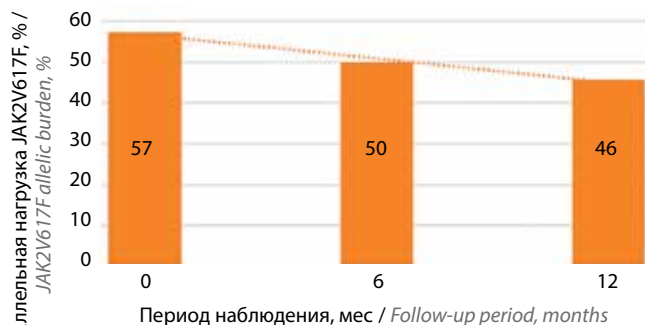


Рис. 7. Медиана аллельной нагрузки в группе больных с мутацией JAK2V617F при лечении руксолитинибом (n = 117)

Fig. 7. Median allelic load in the group of patients with JAK2V617F mutation treated with ruxolitinib (n = 117)

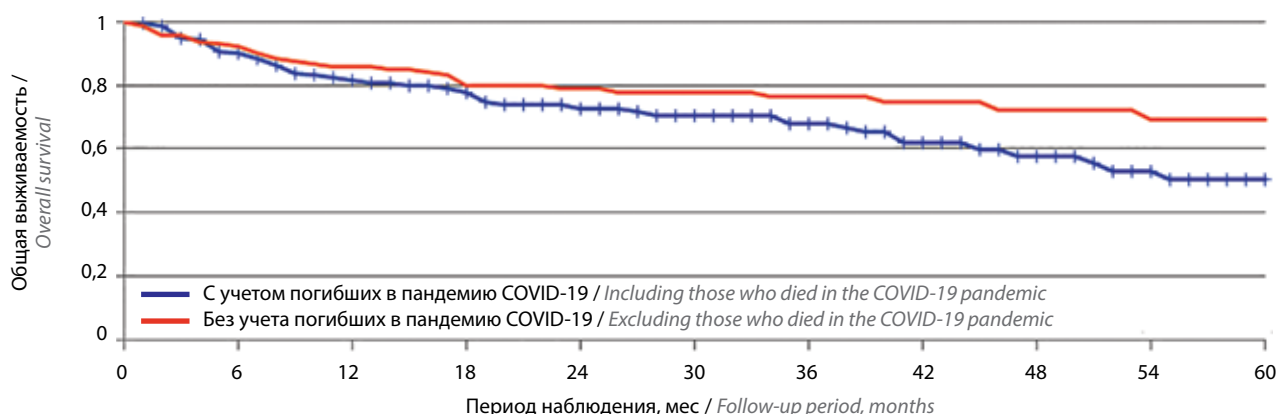


Рис. 8. Динамика общей выживаемости пациентов, получающих руксолитиниб, с учетом и без учета погибших в пандемию COVID-19

Fig. 8. Overall survival dynamics of patients receiving ruxolitinib, including and excluding those who died in the COVID-19 pandemic

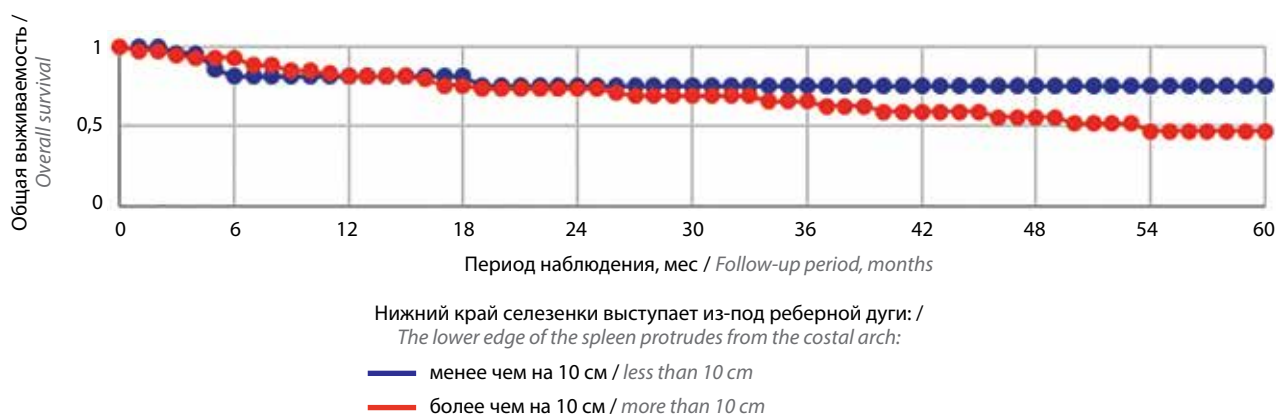


Рис. 9. Динамика общей выживаемости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом в зависимости от размера селезенки на момент начала терапии

Fig. 9. Overall survival dynamics of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on the spleen size at the time of therapy initiation

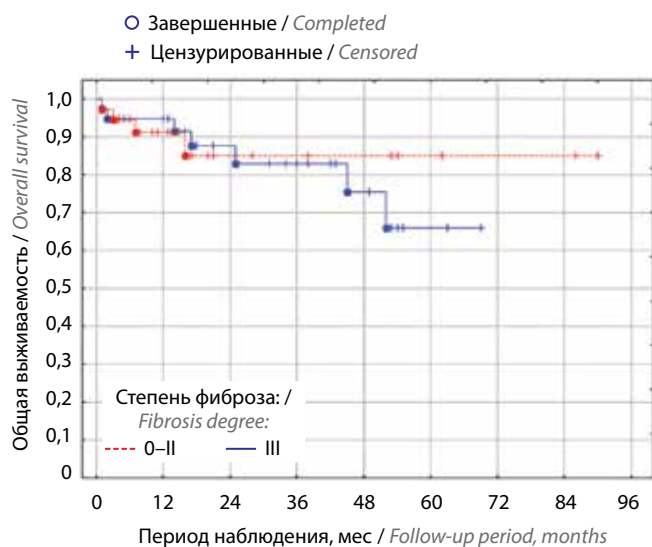


Рис. 10. Динамика общей выживаемости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом в зависимости от степени фиброза
Fig. 10. Overall survival dynamics of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on the fibrosis degree

и улучшив ее качество. Назначение руксолитиниба приводит к быстрому купированию общих симптомов и качественному улучшению состояния больных, что имеет основополагающее значение в приверженности к лечению со стороны пациентов. Кроме этого, одними из важных характеристик препарата являются его высокая эффективность как при первичном, так и при постполициитемическом и посттромбоцитемическом МФ, а также универсальность действия независимо от наличия или отсутствия мутации V617F в гене *JAK2*. Руксолитиниб — препарат выбора для пациентов с МФ при наличии массивной спленомегалии и/или выраженной симптоматики. Практически всем пациентам с МФ в представленном исследовании руксолитиниб назначали при резистентности к нескольким линиям терапии при длительной медиане наблюдения. При этом актуальным остается вопрос: на каком этапе и каким пациентам его лучше назначать?

База данных исследований руксолитиниба постоянно увеличивается. За последние годы опубликованы результаты нескольких научных работ, которые дополнили наши знания о возможностях терапии МФ у разных когорт пациентов. Представляет интерес рассмотреть их, наряду с уже известными исследованиями.

Классические COMFORT-I и COMFORT-II были первыми исследованиями III фазы применения руксолитиниба при МФ. В рамках протокола COMFORT-I больных с промежуточным-2 или высоким риском МФ рандомизировали в равном соотношении в группы руксолитиниба и плацебо. Всего в исследование были включены 309 пациентов. По результатам 5-летнего наблюдения лечение руксолитинибом продолжали получать 27,7 % пациентов, а также 25,2 % больных, переключенных из группы плацебо на руксолитиниб. В группе плацебо не осталось ни одного больного.

Уменьшение объема селезенки более чем на 35 % было достигнуто у 59,4 % пациентов. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не достигнута, в группе плацебо она составила 200 нед. Вероятность летального исхода при лечении руксолитинибом была снижена и составляла 0,69 по отношению к риску смерти при использовании плацебо. Выживаемость в течение 1 и 2 лет при лечении руксолитинибом составила 98 и 89 % соответственно. Частота прогрессирования при лечении руксолитинибом — 1,9 % [14].

В исследование COMFORT-II были включены 219 больных с промежуточным-2 и высоким риском МФ. Рандомизация проводилась в группы лечения руксолитинибом и наилучшей доступной терапии в соотношении 2:1. После 5 лет руксолитиниб продолжали получать 26,7 % пациентов, в группе наилучшей доступной терапии не осталось ни одного больного, что было сходным с результатами предыдущего исследования. Уменьшение селезенки при терапии руксолитинибом было отмечено у 97,1 % больных, в том числе у 53,4 % пациентов достигнуто уменьшение объема селезенки на 35 %. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не была достигнута, в группе наилучшей доступной терапии она составила 4,1 года. Выживаемость 1- и 2-летняя при лечении руксолитинибом была 90 и 85 % соответственно. Риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с наилучшей доступной терапией был снижен на 33 % [15]. Анализ общей выживаемости больных при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо и наилучшей доступной терапией также был проведен на объединенной выборке больных из исследований COMFORT-I и COMFORT-II ($n = 528$). Относительный риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо/наилучшей доступной терапией составил 0,65. Общая 3-летняя выживаемость при терапии руксолитинибом составила 78 % по сравнению с 1 % в контрольной выборке [2].

Открытое клиническое исследование JUMP на сегодняшний день является самым масштабным исследованием применения руксолитиниба при МФ. В опубликованном в 2016 г. анализе в общую группу ($n = 1144$) впервые были включены больные не только с промежуточным-2 и высоким риском, но и с промежуточным-1 риском ($n = 163$). В соответствии с результатами предыдущих исследований у пациентов в JUMP наблюдался стойкий положительный эффект терапии. Уменьшение размера селезенки из-под края реберной дуги в 2 раза и более в течение года терапии было достигнуто у 69 % пациентов. При этом уменьшение селезенки отмечалось в короткие сроки (медиана 5,1 мес). Клинически значимое уменьшение выраженности общих симптомов наступало уже в течение первых 4 нед лечения. Расчетная вероятность общей выживаемости через 48 нед составила 94 % (95 % доверительный интервал 93–96 %), при этом выживаемость без прогрессирования — 91 % (95 % доверительный интервал

89–93 %) [16]. Поскольку на момент составления протокола JUMP использовалась только Международная прогностическая шкала (IPSS), в 2021 г. исследователи провели расширенный анализ безопасности и эффективности руксолитиниба для групп пациентов, стратифицированных в соответствии со шкалой DIPSS. Полученные данные позволили оценить влияние группы риска заболевания на результаты исследования и продемонстрировали, что раннее назначение руксолитиниба может обладать значимыми преимуществами [17]. Так, доля пациентов, достигших уменьшения размера селезенки ≥ 50 %, была наиболее выраженной в группах низкого (82,1 %) и промежуточного-1 (79,3 %) риска по сравнению с пациентами групп промежуточного-2 (67,1 %) и высокого (61,6 %) риска. У пациентов всех 4 групп, включая группу низкого риска, продемонстрировано клинически значимое и стойкое уменьшение симптоматики уже через 4 нед после начала лечения. Руксолитиниб в целом хорошо переносился пациентами во всех группах, а наблюдаемый профиль нежелательных явлений соответствовал ранее сообщавшимся. Интересным наблюдением стало то, что пациенты с более низким риском получали более высокие начальные дозы, но при этом имели менее выраженную частоту гематологических нежелательных явлений [17].

Еще один вторичный анализ исследования JUMP посвящен влиянию степени фиброза костного мозга на ответы и исходы лечения у пациентов с первичным МФ, получавших терапию руксолитинибом. Данные продемонстрировали, что достижение ответа со стороны размера селезенки чаще наблюдалось у пациентов с фиброзом легкой степени – 62,4 % (123/197), чем у пациентов с фиброзом тяжелой степени – 55,1 % (326/592), что было очевидным как на 24-й неделе, так и в любое время в ходе исследования. Скорость ответа в любое время не зависела от исходного размера селезенки. При этом ответ на 24-й неделе был более выражен у пациентов, начавших терапию руксолитинибом в течение ≤ 2 лет после постановки диагноза, независимо от степени тяжести фиброза [18].

В ранее проведенном исследовании в реальной клинической практике также отмечались более высокие показатели ответа у пациентов с промежуточным-1 риском по сравнению с пациентами с промежуточным-2 или высоким риском при значимо меньших показателях прогрессирования заболевания и смертности. Авторы пришли к выводу о том, что такие результаты могут быть связаны с более ранним назначе-

нием руксолитиниба, и отметили необходимость дальнейших проспективных исследований [19].

Согласно опубликованным недавно данным Европейского регистра миелопролиферативных заболеваний (проект ERNEST) зафиксировано увеличение общей выживаемости пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, в сравнении с гидроксикарбамидом. ERNEST – крупнейшее проспективное исследование, цель которого состоит в оценке клинических исходов у пациентов с МФ в условиях реальной клинической практики. Результаты демонстрируют, что медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба была значительно выше, чем в группе гидроксикарбамида, и составила 6,7 года против 5,1 года ($p = 0,001$). Медиана общей выживаемости после сопоставления (propensity score matching) была больше при использовании только руксолитиниба: 7,7 и 3,4 года соответственно ($p = 0,002$) [20, 21].

Цель представленной работы состояла в сопоставлении данных клинических исследований с участием пациентов, соответствующих заранее выверенным критериям включения, исключающим значимую сопутствующую патологию, с результатами лечения в обычной клинической практике без отбора больных. Полученные нами результаты подтвердили высокую эффективность руксолитиниба в рутинной гематологической практике. Уменьшение симптомов интоксикации и размера селезенки отмечено у 81 % пациентов. Доля гемотранфузионных больных сократилась в 4 раза. Значимой гематологической токсичности руксолитиниба, препятствующей проведению терапии, не отмечено. Переносимость терапии в целом была удовлетворительной. Ко времени анализа данных руксолитиниб продолжали принимать 57 % больных.

Заключение

Таргетная терапия ингибитором янус-киназ руксолитинибом демонстрирует высокую эффективность у пациентов с МФ в условиях рутинной гематологической практики. В рамках проведенного исследования было продемонстрировано значительное уменьшение выраженности общих симптомов и степени спленомегалии на фоне лечения руксолитинибом. Прием препарата переносится в целом удовлетворительно. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при терапии МФ руксолитинибом соответствуют результатам международных многоцентровых клинических исследований и данным крупных исследований в реальной клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib I. et al. A Double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(9):799–807. DOI: 10.1056/NEJMoa1110557
2. Vannucchi A.M., Kantarjian H.M., Kiladjan J.J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(9):1139–45. DOI: 10.3324/haematol.2014.119545
3. Sherman R.E., Anderson S.A., Dal Panet G.J. et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375(23):2293–7. DOI: 10.1056/NEJMs1609216
4. Виноградова О.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. Клиническая онкогематология 2017;10(4):471–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
Vinogradova O.Yu., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. et al. Targeted therapy of myelofibrosis. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):471–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
5. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология 2020;13(3):335–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
Lomaia E.G., Siordiya N.T., Senderova O.M. Early response and long-term outcomes of ruxolitinib therapy in myelofibrosis: multicenter retrospective study in 10 centers of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(3):335–45. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
7. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
8. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2009;2(3):315–34. DOI: 10.1586/ehm.09.17
9. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342(17):1255–65. DOI: 10.1056/NEJM200004273421706
10. Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22(5):905–14. DOI: 10.1038/leu.2008.72
11. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. Вестник гематологии 2013;9(3):44–78.
12. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
13. Gupta V., Hari P., Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012;120(7):1367–79. DOI: 10.1182/blood-2012-05-399048
14. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):55. DOI: 10.1186/s13045-017-0417-z
15. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J. et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30(8):1701–7. DOI: 10.1038/leu.2016.148
16. Al-Ali H.K., Griesshammer M., le Coutre P. et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* 2016;101(9):1065–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.143677
17. Passamonti F., Gupta V., Martino B. et al. Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. *Hematol Oncol* 2021;39(4):558–66. DOI: 10.1002/hon.2898
18. Palandri F. Presented at: EHA 2021. Poster EP1092.
19. Mazza P., Specchia G., Renzo Di N. et al. Ruxolitinib – better prognostic impact in low-intermediate 1 risk score: evaluation of the “rete ematologica pugliese” (REP) in primary and secondary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1):138–44. DOI: 10.1080/10428194.2016.1189547
20. Guglielmelli P. Presented at: EHA 2021. Abstract S158.
21. Guglielmelli P., Ghirardi A., Carobbio A. et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022;6(2):373–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006006

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;
М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
М.В. Черников: сбор и обработка данных;
А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
В.Л. Иванова, Е.В. Ускова: сбор и обработка данных, ведение больных;
Е.А. Никитин: ведение больных;
В.В. Пушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article, administrative support;
M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhbabaeva: data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing;
M.V. Chernikov: data collection;
A.L. Neverova: data collection, data analysis and interpretation;
V.L. Ivanova, E.V. Usikova: data collection, patient management;
E.A. Nikitin: patient management;
V.V. Ptushkin: final approval of the article, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>
Е.В. Усикова / E.V. Usikova: <https://orcid.org/0000-0003-3870-9886>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда; участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда;
М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Аспект Фарма»; участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС);
Д.И. Шихбабаева: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Пфайзер», «Аспект Фарма»; участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС);
Е.А. Никитин: лекторские гонорары Roche, «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», «АстраЗенека», гранты «Джонсон & Джонсон»; участие в клинических исследованиях «АстраЗенека»;
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda;
M.M. Pankrashkina: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Aspectus Pharma LLC; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS);
D.I. Shikhbabaeva: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Aspectus Pharma LLC; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS);
E.A. Nikitin: lecture fees from Roche, Pfizer, Johnson & Johnson, AstraZeneca, grants from Johnson & Johnson; participation in AstraZeneca clinical trials;
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

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 S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117



Новые перспективы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска

Е.В. Морозова, Н.Ю. Цветков, М.В. Барабанщикова, К.С. Юровская, И.С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Елена Владиславовна Морозова dr_morozova@mail.ru

В настоящее время терапевтическая тактика у пациентов с миелодиспластическим синдромом основана на проведении риск-адаптированной терапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, которая остается единственным радикальным методом лечения. Для пациентов, которым невозможно проведение трансплантации, остается актуальной проблема поиска новых методов лечения. Современные знания о патогенезе заболевания позволяют получить представления о ключевых путях, связанных с онкогенезом, и разработать новые эпигенетические методы лечения.

В обзоре рассмотрены терапевтические подходы, применяемые в настоящее время при лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом групп низкого и высокого риска, а также продемонстрирована актуальность поиска новых методов таргетной и иммунотерапии. Освещены достижения в области таргетной терапии, в частности изучение биологии молекулы TIM3 и ее лигандов, новые данные клинических испытаний моноклональных антител против TIM3.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гипометилирующие агенты, TIM3

Для цитирования: Морозова Е.В., Цветков Н.Ю., Барабанщикова М.В. и др. Новые перспективы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска. Онкогематология 2022;17(4):106–117. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117

New perspectives in the treatment of patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome

E. V. Morozova, N. Yu. Tsvetkov, M. V. Barabanshchikova, K. S. Yurovskaya, I. S. Moiseev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Elena Vladislavovna Morozova dr_morozova@mail.ru

Currently, therapeutic tactics in patients with myelodysplastic syndrome is based on risk-adapted therapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which remains the only radical method of treatment. For patients who cannot undergo transplantation, the problem of finding new methods of treatment remains urgent. Modern knowledge about the pathogenesis of the disease allows us to get an idea of the key pathways associated with oncogenesis and to develop new epigenetic methods of treatment.

Aim. To consider the therapeutic approaches currently used in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome of low and high risk groups, as well as to demonstrate the relevance of the search for new methods of targeted and immunotherapy. In this review, we highlight the achievements in the field of targeted therapy, in particular, the study of the biology of the TIM3 molecule and its ligands, new data from clinical trials of anti-TIM3 monoclonal antibodies.

Keywords: myelodysplastic syndrome, hypomethylating agents, TIM3

For citation: Morozova E.V., Tsvetkov N.Yu., Barabanshchikova M.V. et al. New perspectives in the treatment of patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):106–117. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117

Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой гетерогенную группу клональных заболеваний, в основе которых находится нарушение функции гемопоэтических стволовых клеток вследствие герминальных (особенно у детей и молодых взрослых) или соматических мутаций ряда генов и/или нарушения эпигенетической регуляции, а также неправильного функционирования микроокружения или иммунной системы противоопухолевого надзора [1].

Основные клинические проблемы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом

Ведение пациентов с МДС осложняется возрастом (в среднем 65–70 лет), наличием сопутствующей соматической патологии и плохой переносимостью программ системной полихимиотерапии. Кроме этого, при трансформации заболевания в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) прогноз значительно хуже, чем при первичном ОМЛ [2].

Неэффективный гемопоэз при МДС приводит к развитию анемии, тромбоцитопении и нейтропении. Анемия — наиболее распространенная форма цитопении у этой группы пациентов. Зависимость от трансфузий эритроцитов приводит к перегрузке железом, которая может развиваться сравнительно рано в связи со сниженной выработкой гепсидина в печени [3]. Тяжесть симптомов, связанных с повреждением органов-мишеней, в том числе сердечной недостаточности, может зависеть не только от концентрации железа в тканях, но и от продолжительности воздействия свободных ионов железа в плазме, способных вызвать оксидативный стресс. Кроме того, высокий уровень железа в плазме приводит к изменениям фенотипа атеросклеротических бляшек за счет накопления железа макрофагами, которые начинают более интенсивно вырабатывать активные формы кислорода [4]. В результате развивающегося оксидативного стресса происходит снижение уровня холестерина и накопление липополисахаридов низкой плотности, что способствует образованию пенистых клеток, прогрессированию воспаления, активации апоптоза и в конечном итоге дестабилизации атеросклеротических бляшек [5].

Нейтропения связана с высоким риском инфекционных осложнений, которые наиболее часто становятся причиной смерти пациентов с МДС [6, 7]. Кроме этого, нейтропения может усугубляться по мере проведения химиотерапии, в том числе на фоне лечения низкими дозами цитарабина. Применение колониестимулирующих факторов, как правило, малоэффективно и рассматривается только у пациентов, получающих химиотерапию [8].

Тромбоцитопения у пациентов с МДС также относится к неблагоприятным прогностическим факторам. Смертельные исходы, связанные с кровотечениями при МДС, составляют от 9 до 13 % случаев. Уровень

тромбоцитов при постановке диагноза учитывается при оценке риска с помощью прогностических шкал IPSS-R (пересмотренная Международная прогностическая шкала) и WIPSS (прогностическая шкала, основанная на классификации Всемирной организации здравоохранения) [9]. Кроме этого, снижение количества тромбоцитов более чем на 25 % в течение 6 мес после постановки диагноза также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [10]. При МДС также описаны функциональные дефекты тромбоцитов, хотя имеющихся данных пока недостаточно для однозначной оценки их клинической значимости [11].

Алгоритмы терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом

В настоящее время спектр терапевтических возможностей у пациентов с МДС ограничен и включает поддержку ростовыми факторами, применение иммуносупрессивной (циклоsporин А) и иммуномодулирующей (леналидомид) терапии, гипометилирующих агентов (ГМА) (5-азациитидин и децитабин), а также выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Низкий риск

На рис. 1 представлен алгоритм ведения пациентов с МДС низкого риска [8].

Пациентам с МДС низкого риска, у которых на момент постановки диагноза не выявлено клинически значимой цитопении, показано динамическое наблюдение. Лечение не способно предотвратить клональную эволюцию и требуется только в том случае, если в ходе наблюдения выявлено прогрессирование заболевания. При выборе оптимального метода лечения в группе низкого риска наиболее важны 2 параметра. В первую очередь это плазменный уровень эндогенного эритропоэтина, который является предиктором клинического ответа на эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА) [12]. При уровне эндогенного эритропоэтина <100 Ед/л вероятность ответа на ЭСА составляет около 70 %, в то время как при уровне эндогенного эритропоэтина >500 Ед/л применение ЭСА обычно не оправдано, поскольку частота ответов не превышает 10 %. Вторым фактором, оказывающим влияние на выбор терапии, — выявление 5q-синдрома. В этом случае значительно выше вероятность ответа на терапию леналидомидом, применение которого позволяет достичь независимости от трансфузий у 65–70 % и добиться цитогенетической ремиссии у 30–40 % пациентов [13, 14].

Для пациентов с МДС низкого риска, у которых выявлена не только анемия, но и другие тяжелые цитопении, оптимальная тактика лечения пока не ясна. Несмотря на то что уровень нейтрофилов можно скорректировать за счет применения ростовых факторов, пока не получено данных, свидетельствующих о том, что повышение уровня нейтрофилов на фоне стимуляции снижает число инфекционных эпизодов и улучшает

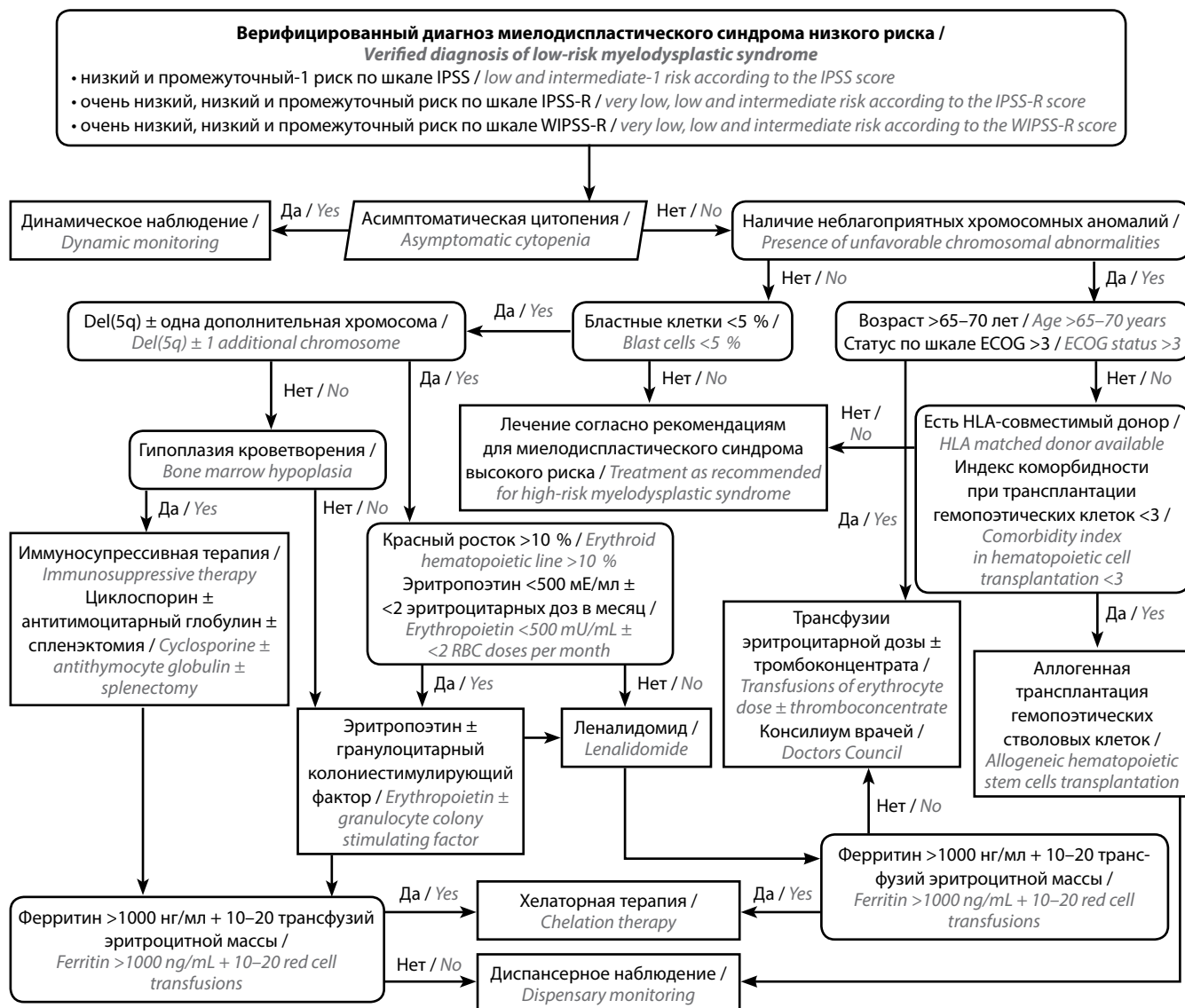


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска [8]. Здесь и на рис. 2: IPSS — Международная прогностическая шкала; IPSS-R — пересмотренная Международная прогностическая шкала; WIPSS — прогностическая шкала, основанная на классификации Всемирной организации здравоохранения; ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа

Fig. 1. Management algorithm for patients with low risk myelodysplastic syndrome [8]. Here and in fig. 2: IPSS — International Prognostic Scoring System; IPSS-R — International Prognostic Scoring System Revised; WIPSS — a predictive score based on the World Health Organization classification; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

показатели выживаемости [15]. В то же время показано, что тромбопоэстимулирующие агенты (эльтромбопаг или ромиплостим) могут снизить потребность в переливании тромбоцитов и риск развития клинически значимых кровотечений у части пациентов с тяжелой тромбоцитопенией [16–19]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям пациентам с МДС низкого риска с тромбоцитопенией без неблагоприятных аномалий кариотипа рекомендуется рассмотреть возможность назначения тромбопоэстимулирующих агентов в целях повышения количества тромбоцитов, снижения зависимости от трансфузий тромбоцитов и уменьшения проявлений геморрагического синдрома [8]. У пациентов групп низкого и промежуточного-1 риска может также рассматриваться

возможность применения иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, такролимус или антилимфоцитарный глобулин).

Высокий риск

На рис. 2 представлен алгоритм ведения пациентов с МДС высокого риска [8].

К этой прогностически неблагоприятной группе относятся пациенты подгрупп промежуточного-2, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R. Пациенты группы высокого риска имеют низкие показатели общей выживаемости (0,4–1,2 года) и относительно высокий риск трансформации в ОМЛ (25 % случаев эволюционируют в ОМЛ в течение 0,2–1,1 года). Кроме этого, в группе высокого риска по шкале IPSS при

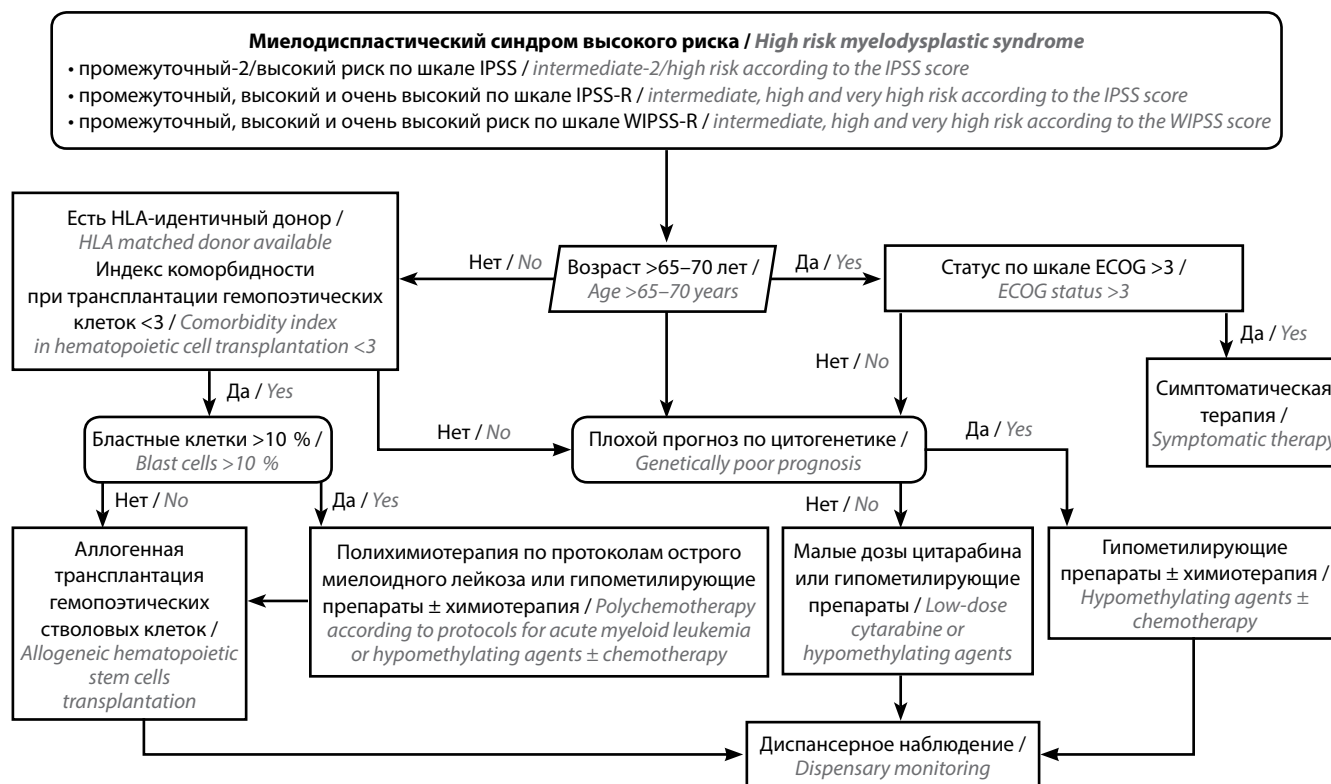


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска [8]

Fig. 2. Management algorithm for patients with high risk myelodysplastic syndrome [8]

определении показаний для выбора терапии учитываются возраст (<60–65 лет) и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Пациентам с МДС без избытка бластных клеток группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS и группы промежуточного-2 риска по шкале IPSS-R показана алло-ТГСК в более молодом возрасте (40–50 лет) при условии резистентности к проводимой терапии и при выраженной зависимости от трансфузий гемокомпонентов. Алло-ТГСК является единственным куративным методом лечения МДС. К сожалению, с учетом медианы возраста пациентов большая часть из них не подлежит трансплантации из-за возрастного ценза и/или коморбидности. На рис. 3 показана общая выживаемость пациентов с МДС групп различного риска по шкале IPSS, которым была выполнена трансплантация [20, 21].

При выявлении противопоказаний к проведению алло-ТГСК в качестве оптимальной показана терапия ГМА (5-азацитидином и децитабином). Гиперметилирование генов-супрессоров опухолей было использовано в качестве важного патогенетического механизма при МДС. Аналог пиримидинового нуклеозида 5-азацитидин, который ингибирует ДНК-метилтрансферазы, стал первым терапевтическим средством для увеличения выживаемости пациентов с МДС [22]. ГМА останавливают гиперметилирование генов, вовлеченных в патогенез МДС и ОМЛ, таких как p15 (INK4B) [23, 24]. Кроме этого, анализ глобального статуса метилирования в клеточных линиях показывает, что 5-аза-

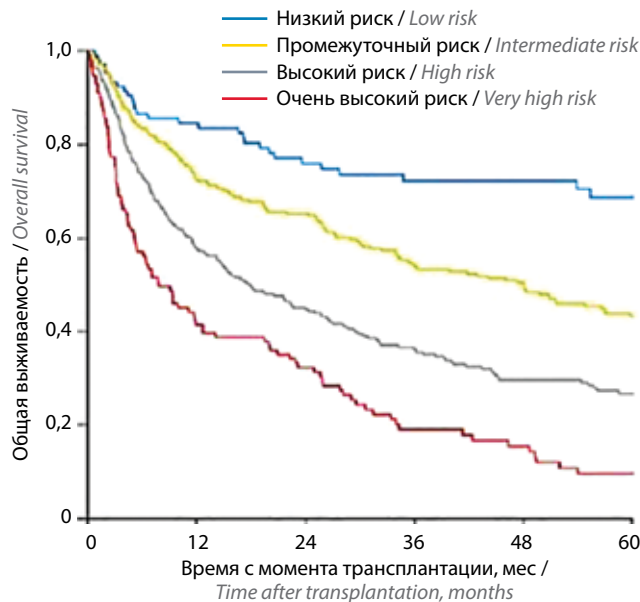


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, которым была выполнена трансплантация, в разных группах риска по Международной прогностической шкале (IPSS) [20, 21]
Fig. 3. Overall survival of patients with myelodysplastic syndrome received transplantation in different risk groups according to the International Prognostic Scoring System (IPSS) [20, 21]

цитидин и децитабин деметилируют многие гены *in vitro* [25, 26]. Использование 5-азацитидина может быть предпочтительнее по сравнению с терапией децитабином, поскольку результаты рандомизированного исследования

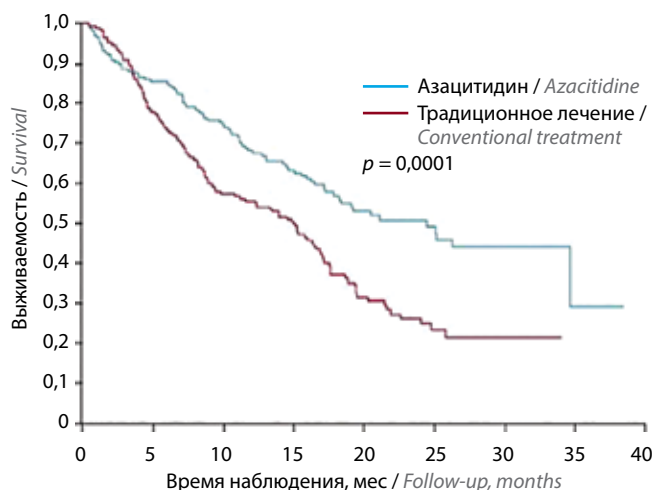


Рис. 4. Выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, получавших азацитидин и традиционное лечение [27]
Fig. 4. Survival of patients with myelodysplastic syndrome treated with azacitidine and conventional treatment [27]

показали, что 5-азацитидин превосходит обычные схемы лечения (поддерживающую терапию, низкие дозы цитарабина, высокодозную химиотерапию) [28, 29]. Медиана общей выживаемости составила 24,5 мес в группе, получавшей 5-азацитидин, по сравнению с 15,0 мес в группе обычных схем лечения (рис. 4) [27].

При лечении пациентов с МДС низкими дозами цитарабина медиана общей выживаемости составляет 15 мес. Частота полной ремиссии — 16 %, длительность полного ответа — 10,5 мес, частота смертей от осложнений — 15 % [30].

Интенсивная химиотерапия, подобная той, которую применяют при ОМЛ, имеет ограниченные показания у пациентов с МДС группы высокого риска. Это лечение может быть предусмотрено для более молодых пациентов (обычно <60–65 лет) с благоприятной цитогенетикой по шкале IPSS и количеством бластных клеток в костном мозге >10 %, предпочтительно в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК [31]. По результатам ретроспективного анализа у 998 пациентов с МДС и вторичным ОМЛ, получивших высокодозную химиотерапию, 2-летняя общая выживаемость составила 16 %, 5-летняя — 7 %. Через 5 лет в ремиссии заболевания находились 13 % пациентов (рис. 5) [32].

Актуальность поиска новых способов лечения миелодиспластического синдрома: возможности таргетной терапии

В настоящее время тактика лечения пациентов с МДС основана на проведении риск-адаптированной терапии с последующей алло-ТГСК, которая остается единственным потенциально радикальным подходом к терапии. Тем не менее остается актуальной проблема терапии пациентов, которым невозможно провести алло-ТГСК, а также лечения рецидивов после трансплантации [33]. За последнее время достигнуты значительные успехи в изучении биологических харак-

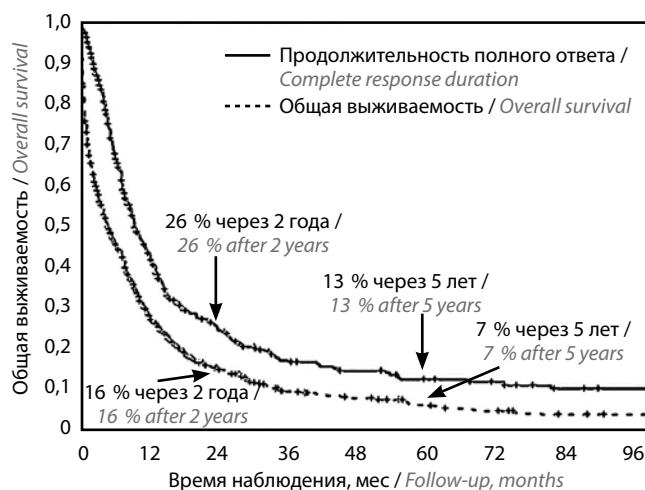


Рис. 5. Общая выживаемость и продолжительность полного ответа у пациентов с миелодиспластическим синдромом, получавших высокодозную химиотерапию [32]
Fig. 5. Overall survival and complete response duration in patients with myelodysplastic syndrome treated with high-dose chemotherapy [32]

теристик заболевания, которые могут позволить добиться более точной стратификации пациентов на подгруппы и выявить претендентов на возможную таргетную терапию.

Накопление информации о роли иммунного ответа в патогенезе МДС и потенциальном влиянии иммуносупрессивного микроокружения опухолевых клеток позволяет разрабатывать эффективные методы лечения, основанные на подавлении иммунных контрольных точек и воздействии на сигнальные пути, регулирующие противоопухолевый иммунный ответ (рис. 6) [34–37]. На рис. 6 отражены основные подходы к таргетной терапии при МДС [38].

Несмотря на то что методы лечения, ориентированные на «классические» сигнальные молекулы CTLA-4 и PD-1, хорошо изучены, пока не удалось показать достаточную клиническую эффективность монотерапии данными препаратами [39–44]. Эти методы используются в рамках клинических исследований в составе комбинированных схем лечения, также включающих ГМА или химиопрепараты [45, 46]. Кроме этого, существует ряд молекул, входящих в состав сигнальных путей иммунных контрольных точек, которые также задействованы в патогенезе МДС и потенциально способны стать мишенью для терапии. К ним относятся белки TIM3, LAG-3, CD47 и LILRA-4 [47].

Семейство белков TIM

Среди белков контрольных точек активно изучается именно TIM3, который выполняет супрессорную функцию в отношении противоопухолевого иммунитета при взаимодействии с несколькими лигандами, такими как галектин 9 (GAL-9), фосфатидилсерин (PtdSer), блок 1 группы высокой мобильности (HMGB1) и молекула клеточной адгезии, связанная с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM1) [48–52].

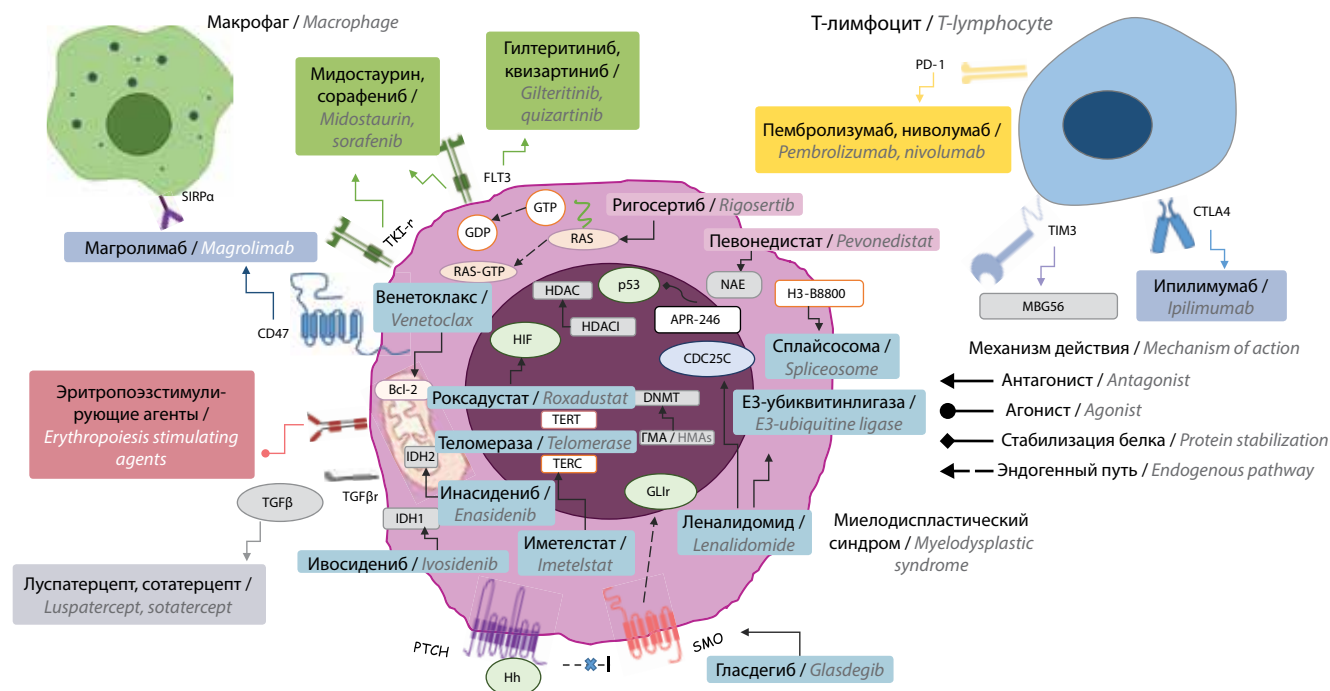


Рис. 6. Основные подходы к таргетной терапии при миелодиспластическом синдроме. Стрелками указаны точки приложения, а различные типы стрелок обозначают несколько возможных эффектов. Большинство таргетных препаратов ингибирует отдельные ферменты, задействованные в передаче внутриклеточных сигналов. Исключение составляют агонисты рецептора эритропоэтина, а также APR-246, способный связываться с измененным в результате мутации нестабильным вариантом белка p53, восстанавливая его конформацию и транскрипционную активность [38]. ГМА – гипометилирующие агенты. Представленные молекулы/препарат(ы) находятся в различных фазах исследований, их эффективность и безопасность окончательно не установлены. Нет гарантии, что препараты в будущем будут коммерчески доступны

Fig. 6. Main approaches to targeted therapy in myelodysplastic syndrome. Arrows indicate application points, and different types of arrows indicate several possible effects. Most targeted drugs inhibit individual enzymes involved in intracellular signaling. An exception is erythropoietin receptor agonists, as well as APR-246, which can bind to an unstable p53 protein variant altered as a result of mutation, restoring its conformation and transcriptional activity [38]. HMA – hypomethylating agents. Presented molecules/drug(s) are in various trials phases, their efficacy and safety have not been definitively established. There is no guarantee that drugs will be commercially available in the future

Структура и функции белков семейства TIM

Человеческий геном включает 3 гена семейства TIM: *TIM1*, *TIM3* и *TIM4*, кодирующие соответствующие белки (трансмембранные гликопротеины 1-го типа), относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов. Белок TIM3 состоит из внеклеточного домена, включающего рецепторную последовательность, обладающую структурным сходством с варибельным доменом иммуноглобулинов, муцинового домена, а также трансмембранных доменов [53]. Внеклеточная часть молекулы TIM3 способна взаимодействовать с целым рядом лигандов и задействована в нескольких иммунных процессах, в том числе в активации Т-клеточного ответа при остром инфекционном процессе, а также его «истощении» при хронической антигенной стимуляции через сложный механизм взаимодействия с сигнальным путем Т-клеточного рецептора.

Первоначально молекула TIM3 была описана как маркер Т-хелперов 1-го типа, в дальнейшем была продемонстрирована возможность ее экспрессии активированными CD8⁺-лимфоцитами, клетками системы врожденного иммунитета (макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками). Тем не менее наибольшее внимание традиционно уделялось экспрессии TIM3 «истощенными» популяциями клеток-

эффекторов, в том числе популяций, входящих в состав опухолевого микроокружения. С учетом особенностей роли системы иммунных контрольных точек как фактора, ограничивающего развитие иммунного ответа, «истощенные» клеточные популяции, как правило, экспрессируют несколько рецепторов этих систем, в том числе PD-1. Белки семейства TIM особенны тем, что при значительном уровне экспрессии TIM3 резко снижается клиническая эффективность антител, блокирующих PD-1 или его лиганд, что делает потенциально эффективной стратегию блокады TIM3 в качестве монотерапии или в комбинации с другими блокаторами иммунных контрольных точек.

Взаимодействие TIM3 со специфическими лигандами

Рецепторная молекула TIM3 способна взаимодействовать с рядом лигандов, запускающих несколько различных сигнальных каскадов (рис. 7) [54].

Галектин 9 (GAL-9) экспрессируется или секретируется опухолевыми клетками, в том числе лейкоэмическими стволовыми клетками (ЛСК), а также рядом иммунных клеток опухолевого инфильтрата, в том числе макрофагами и CD8⁺-лимфоцитами [55–57]. Его активация при взаимодействии с одним из доменов мембранной части TIM3 способна запустить несколько

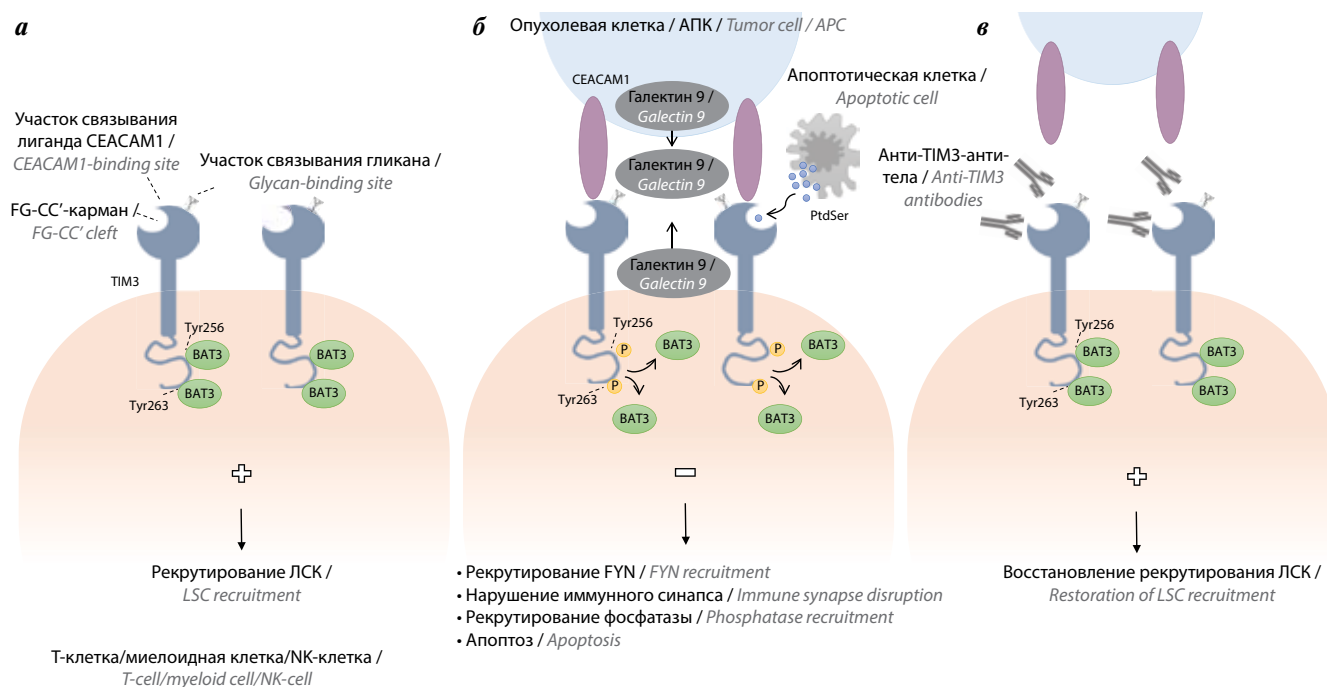


Рис. 7. Модели взаимодействий TIM3 с лигандом: а — в свободной форме TIM3 взаимодействует с BAT3 и поддерживает активацию Т-клеток за счет активации сигнального пути лейкемических стволовых клеток (ЛСК); б — галактин 9 может связываться с TIM3, расположенным на мембране опухолевых клеток, а также секретироваться опухолевыми клетками, антигенпрезентирующими клетками (АПК) или может секретироваться аутокринным способом экспрессирующими TIM3⁺-клетками. При связывании с галактином 9 или CEACAM1, Tyr256 и Tyr263 во внутриклеточном домене TIM3 фосфорилируются; это высвобождает BAT3 и позволяет рекрутировать тирозинкиназу FYN, что приводит к нарушению образования иммунных синapsов и привлечению фосфатазы. В конечном итоге клетка становится анергической или подвергается апоптозу, который опосредуется высвобождением внутриклеточного кальция; в — большинство нацеленных на TIM3 антител, которые способствуют противоопухолевому иммунитету, мешают связыванию CEACAM1 или PtdSer с TIM3, таким образом поддерживая взаимодействие TIM3–BAT3 [54]

Fig. 7. Models of TIM3 interactions with the ligand: а — in unbound form, TIM3 interacts with BAT3 and maintains T-cell activation by leukemia stem cells (LSC) recruitment; б — galectin 9 can be bound to the surface of tumour cells and can also be secreted by tumour cells, antigenpresenting cells (APCs) and other cells in the parenchyma, or can be secreted in autocrine fashion by TIM3-expressing cells. On binding to galectin 9 or CEACAM1, Tyr256 and Tyr263 in the intracellular domain of TIM3 are phosphorylated; this releases BAT3 and allows recruitment of the tyrosine kinase FYN. This results in the disruption of immune synapse formation and in phosphatase recruitment. Ultimately, the cell becomes anergic or undergoes apoptosis, which is mediated by intracellular calcium release; в — most of the TIM3-targeted antibodies that facilitate antitumour immunity interfere with either CEACAM1 or PtdSer binding to TIM3, thus maintaining the TIM3–BAT3 interaction [54]

различных механизмов, зависящих от клеточной линии, экспрессирующей лиганд [50]. При взаимодействии с TIM3, расположенным на мембране опухолевой клетки, запускается сигнальный каскад, регулирующий самообновление популяции клеток [52, 58], в то время как при взаимодействии с лигандом на поверхности CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в составе опухолевого инфильтрата активируется апоптоз клеток-эффекторов, который не удастся предотвратить даже блокированием PD-1 [59]. Взаимодействие между TIM3 и GAL-9 в опухолевом инфильтрате одновременно поддерживает жизнеспособность опухолевых клеток и приводит к «истощению» инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, что позволяет опухолевым клеткам «ускользнуть» от иммунного надзора.

Известно, что лиганды TIM3 экспрессируются широким спектром клеточных популяций. Уровень аффинности TIM3 к различным лигандам, вероятно, может отличаться. Таким образом, передача сигнала через связанные с TIM3 сигнальные системы, вероятно, зависит от соотношения экспрессии отдельных молекул.

Механизм действия антител против TIM3

С учетом того что молекула TIM3 обладает несколькими функциями и экспрессируется как на ЛСК, так и на клетках иммунного микроокружения, TIM3-специфичные антитела также обладают несколькими механизмами действия. Так, связываясь с ЛСК, антитела активируют иммунный ответ, опосредованный рецепторами к Fc-фрагменту антител. С учетом того что значительный уровень экспрессии в костном мозге характерен именно для ЛСК и коррелирует с вероятностью трансформации МДС в ОМЛ [50, 60–63], этот механизм достаточно специфичен [50, 62–65]. Кроме этого, сигнальные системы, связанные с TIM3, играют важную роль в поддержании жизнеспособности популяции ЛСК, и блокирование этого сигнала позволяет замедлить ее рост.

Действие антител к TIM3 на иммунный инфильтрат может в значительной степени варьировать, учитывая множество клеточных популяций, экспрессирующих TIM3, наличие большого числа лигандов с различной степенью аффинности к рецептору и разнообразие

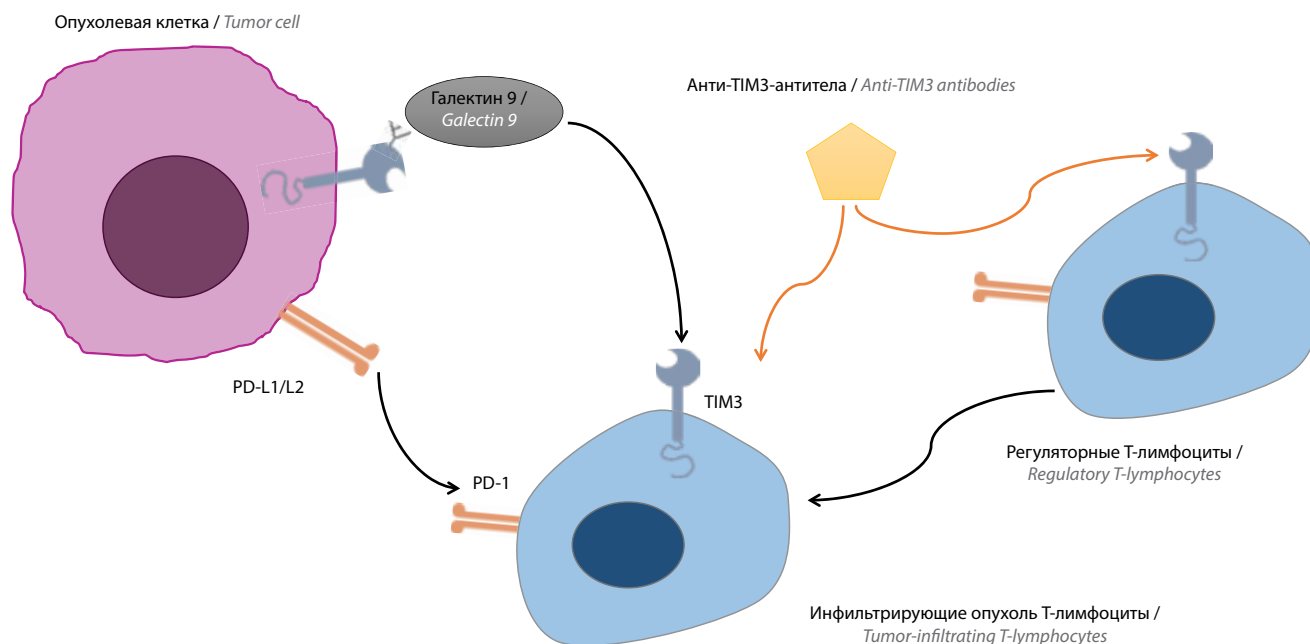


Рис. 8. Взаимодействие между TIM3 на эффекторном Т-лимфоците и GAL-9 на опухолевой клетке способствует апоптозу лимфоцита и подавляет иммунный ответ. Активация TIM3 на регуляторных Т-лимфоцитах приводит к дополнительному подавлению иммунного ответа. Блокирование TIM3 с помощью анти-TIM3-моноклональных антител стимулирует пролиферацию Т-клеток, активирует иммунный ответ на опухолевые клетки [66]

Fig. 8. The interaction between TIM3 on the effector T-lymphocyte and GAL-9 on the tumor cell promotes lymphocyte apoptosis and suppresses the immune response. Activation of TIM3 on regulatory T-lymphocytes leads to additional suppression of the immune response. Blocking TIM3 with anti-TIM3 monoclonal antibodies stimulates T-cell proliferation and activates the immune response to tumor cells [66]

Препараты на этапах клинических испытаний. Представленные молекулы/препарат(ы) находятся в различных фазах исследований, их эффективность и безопасность окончательно не установлены. Нет гарантии, что препараты в будущем будут коммерчески доступны

Drugs in clinical trials. Presented molecules/drug(s) are in various trials phases, their efficacy and safety have not been definitively established. There is no guarantee that drugs will be commercially available in the future

Исследование Trial	Изотип Isotype	ClinicalTrials.gov	Фаза Phase	Коблокатор Co-blocker	Патология Pathology
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT02608268	I–Ib/II	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Злокачественные новообразования Malignant neoplasms
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT03066648	I	Монотерапия, или анти-PD-1, или гипометилирующие агенты (децитабин, азациитидин) Monotherapy, or anti-PD-1, or hypomethylating agents (decitabine, azacitidine)	Острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT03946670	II	Рандомизированные; гипометилирующие агенты (децитабин, азациитидин) Randomized; hypomethylating agents (decitabine, azacitidine)	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome
TSR-022 (Tesarо)	IgG4	NCT02817633	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Распространенные солидные опухоли Advanced solid tumors
TSR-022 (Tesarо)	IgG4	NCT030680508	II	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Рак печени Liver cancer
Sym023 (Symphogen A/S)	?	NCT03489343	I	Монотерапия Monotherapy	Солидные опухоли и лимфомы Solid tumors and lymphomas

Окончание таблицы

End of table

Исследование Trial	Изотип Isotype	ClinicalTrials. gov	Фаза Phase	Коблокатор Co-blocker	Патология Pathology
Sym023 (Symphogen A/S)	?	NCT03311412	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Солидные опухоли и лимфомы Solid tumors and lymphomas
BGBA425 (BeiGene)	IgG1 (вариант, сконструирован- ный для удаления связывания FcγR IgG1 (variant, engineered to remove FcγR binding)	NCT03744468	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Солидные опухоли Solid tumors
R07121661 (Hoffmann-La Roche)	Биспецифическое антитело Bispecific antibody	NCT03708328 (development halted)	I	Таргеты, направленные одновременно на TIM-3 и PD-1 Targets directed simultaneously to TIM-3 and PD-1	Солидные опухоли, метастатическая меланома, немелкоклеточный рак легкого Solid tumors, metastatic melanoma, non-small cell lung cancer
LY3321367 (Eli Lilly and Company)	?	NCT03099109 (development halted)	Ia/Ib	Анти-PD-L1 Anti-PD-L1	Распространенные рецидивирующие/ рефрактерные солидные опухоли Advanced relapsed/refractory solid tumors
ICAGN02390 (Incyte Corporation)	IgG1k, N297A (Fc-engineered silent)	NCT03652077	I	Монотерапия Monotherapy	Солидные опухоли Solid tumors
BMS-986258 (BristolMyers Squibb)	IgG1, silent	NCT03446040	I	Анти-PD-1, рекомбинантная гиалуронидаза человека Anti-PD-1, recombinant human hyaluronidase	Распространенный рак Advanced cancer

эффектов, которые реализуются через TIM3. Кроме этого, следует учитывать то, что антитела могут обладать специфичностью к различным участкам внеклеточного домена TIM3, что также сказывается на конечном эффекте. Так, большинство антител, обладающих противоопухолевой активностью, способно блокировать связывание рецептора с PtdSer и CEACAM1, но не с GAL-9. В то же время известно, что в качестве мишеней терапевтических антител могут выступать клетки врожденной иммунной системы, в том числе NK-клетки, активация которых позволяет эффективно элиминировать ЛСК [51, 67], а также миелоидные клетки-иммуносупрессоры и макрофаги [68]. Блокада TIM3 усиливает пролиферацию и активность лимфоцитов-эффекторов, специфичных к опухолевым антигенам [69–72]. Более того, TIM3 часто экспрессируется одновременно с PD-1, а эффективность ингибиторов PD-1 при воздействии на TIM3⁺-клетки значительно ниже. Это обуславливает потенциальную эффективность комбинированной стратегии ингибирования иммунных контрольных точек [69, 72–74]. Механизм действия TIM3 представлен на рис. 8 [66].

Несколько молекул, нацеленных на TIM3, проходят клинические исследования, включая TSR-022, LY3321367 и сабатолимаб (MBG453) (см. таблицу).

Заключение

В настоящее время терапия пациентов с МДС ограничена либо консервативной терапией (ЭСА, ГМА, леналидомид, иммуносупрессивная терапия, химиотерапия), либо выполнением алло-ТГСК. Однако в целом результаты лечения нельзя считать удовлетворительными, так как оно не приводит к длительной выживаемости и излечению пациентов. За последнее десятилетие был достигнут прогресс в понимании молекулярных механизмов патогенеза МДС, что привело к созданию новых препаратов направленного действия. Единственным потенциальным радикальным средством терапии при МДС является алло-ТГСК, подходящая лишь для ограниченного круга пациентов из-за преобладания этого заболевания у пациентов старшей возрастной группы при наличии значимой сопутствующей патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Миелодиспластический синдром у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(3):23–35. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-23-35
- Afanasyev B.V., Zubarovskaya L. Pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(3):23–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-23-35
- Greenberg P. The myelodysplastic syndromes. In: Hematology: Basic Principles and Practice. Eds.: R. Hoffman, E. Benz, S. Shattil et al. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000. Pp. 1106–1129.
- Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol 2018;107(1):55–63. DOI: 10.1007/s12185-017-2367-1
- Vinchi F., Muckenthaler M.U., Da Silva M.C. et al. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. Front Pharmacol 2014;5:94. DOI: 10.3389/fphar.2014.00094
- Duffy S.J., Biegelsen E.S., Holbrook M. et al. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;103(23):2799–804. DOI: 10.1161/01.cir.103.23.2799
- Dayyani F., Conley A.P., Stromet S.S. et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. Cancer 2010;116(9):2174–9. DOI: 10.1002/cncr.24984
- Steensma D.P. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 2016;57(1):17–20. DOI: 10.3109/10428194.2015.1061191
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. Гематология и трансфузиология 2016;61(1–S4):1–32.
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61(1–S4):1–32. (In Russ.).
- Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S. et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008;22(3):538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070
- Itzykson R., Crouch S., Travaglino E. et al. Early platelet count kinetics has prognostic value in lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood Adv 2018;2(16):2079–89. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020495
- Mittelman M., Zeidman A. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 2000;71(2):95–8.
- Hellstrom-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003;120(6):1037–46. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x
- List A., Kurtin S., Roe D.J. et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352(6):549–57. DOI: 10.1056/NEJMoa041668
- List A., Bennett J., Giagounidis A. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006;355(14):1456–65. DOI: 10.1056/NEJMoa061292
- Steensma D.P. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 2011;38:635–47. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.04.014
- Brierley C.K., Steensma D.P. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2015;169(3):309–23. DOI: 10.1111/bjh.13285
- Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5(1):e34–43. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30228-4
- Oliya E.N., Alati C., Santini V. et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol 2017;4(3):e127–36. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30012-1
- Shastri A., Verma A.K. Eltrombopag reduces clinically relevant thrombocytopenic events in higher risk MDS and AML. Lancet Haematol 2018;5(1):e6–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30229-6
- Villar S., Robin M. Allogeneic stem cell transplantation for MDS. Hematol 2021;2(3):545–55. DOI: 10.3390/hematol2030034
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [published correction appears in Blood 1998;91(3):1100]. Blood 1997;89(6):2079–88.
- Cataldo V.D., Cortes J., Quintás-Cardama A. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(7):875–84. DOI: 10.1586/era.09.61
- Berg T., Guo Y., Abdelkarim M. et al. Reversal of p15/INK4b hypermethylation in AML1/ETO-positive and -negative myeloid leukemia cell lines. Leuk Res 2007;31(4):497–506. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.08.008
- Kimura S., Kuramoto K., Homan J. et al. Antiproliferative and anti-tumor effects of azacitidine against the human myelodysplastic syndrome cell line SKM-1. Anticancer Res 2012;32(3):795–8.
- Stresemann C., Bokelmann I., Mählke U., Lyko F. Azacitidine causes complex DNA methylation responses in myeloid leukemia. Mol Cancer Ther 2008;7(9):2998–3005. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0411
- Fabiani E., Leone G., Giachella M. et al. Analysis of genome-wide methylation and gene expression induced by 5-aza-2-deoxycytidine identifies BCL2L10 as a frequent methylation target in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2010;51(12):2275–84. DOI: 10.3109/10428194.2010.528093
- Khan C., Pathe N., Fazal S. et al. Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes. Ther Adv Hematol 2012;3(6):355–73. DOI: 10.1177/2040620712464882
- Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3):223–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8
- Gurion R., Vidal L., Gafter-Gvili A. et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2010;95(2):303–10. DOI: 10.3324/haematol.2009.010611
- Cheson B.D., Jasperse D.M., Simon R. et al. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 1986;4(12):1857–64. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.12.1857
- Fenaux P., Haase D., Sanz G.F. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii57–69. DOI: 10.1093/annonc/mdu180
- Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer 2006;106(5):1090–8. DOI: 10.1002/cncr.21723
- Schmid C., Wrede L., Biezen A. et al. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2018;103(2):237–45. DOI: 10.3324/haematol.2017.168716
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
- Riva A., Chokshi S. Immune checkpoint receptors: homeostatic regulators of immunity. Hepatol Int 2018;12(3):223–36. DOI: 10.1007/s12072-018-9867-9

36. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan N.V. et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018;50(12):1–11. DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1
37. Havel J.J., Chowell D., Chan T.A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19(3):133–50. DOI: 10.1038/s41568-019-0116-x
38. Pagliuca S., Gurnari C., Visconte V. Molecular targeted therapy in myelodysplastic syndromes: new options for tailored treatments. *Cancers* 2021;13(4):784. DOI: 10.3390/cancers13040784
39. Boddu P., Kantarjian H., Garcia-Manero G. et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS. *Leuk Lymphoma* 2018;59(4):790–802. DOI: 10.1080/10428194.2017.1344905
40. Zeidan A.M., Knaus H.A., Robinson T.M. et al. A multi-center phase I trial of ipilimumab in patients with myelodysplastic syndromes following hypomethylating agent failure. *Clin Cancer Res* 2018;24(15):3519–27. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3763
41. Wendelbo O., Nesthus I., Sjo M. et al. Functional characterization of T lymphocytes derived from patients with acute myelogenous leukemia and chemotherapy-induced leukopenia. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(8):740–7. DOI: 10.1007/s00262-004-0505-0
42. Garcia-Manero G., Sasaki K., Montalban-Bravo G. et al. A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2018;132.
43. Garcia-Manero G., Tallman M.S., Martinell I.G. et al. Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) after failure of hypomethylating agent treatment. *Blood* 2016;128. DOI: 10.1182/blood.V128.22.345.345
44. Davids M.S., Kim H.T., Bachireddy P. et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2016;375(2):143–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1601202
45. Daver N., Boddu P., Garcia-Manero G. et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2018;32(5):1094–105. DOI: 10.1038/s41375-018-0070-8
46. Khaznadar Z., Henry G., Setterblad N. et al. Acute myeloid leukemia impairs natural killer cells through the formation of a deficient cytotoxic immunological synapse. *Eur J Immunol* 2014;44(10):3068–80. DOI: 10.1002/eji.201444500
47. Bewersdorf J.P., Shallis R.M., Zeidan A.M. Immune checkpoint inhibition in myeloid malignancies: moving beyond the PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways. *Blood Rev* 2021;45:100709. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100709
48. Chiba S., Baghdadi M., Akiba H. et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012;13(9):832–42. DOI: 10.1038/ni.2376
49. Huang Y.H., Zhu C., Kondo Y. et al. CEACAM1 regulates TIM3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature* 2015;517(7534):386–90. DOI: 10.1038/nature13848
50. Kikushige Y., Miyamoto T., Yuda J. et al. A TIM3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. *Cell Stem Cell* 2015;17(3):341–52.
51. De Kruffy R.H., Bu X., Ballesteros A. et al. T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells. *J Immunol* 2010;184(4):1918–30. DOI: 10.4049/jimmunol.0903059
52. Zhu C., Anderson A.C., Schubart A. et al. The TIM3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005;6(12):1245–52. DOI: 10.1038/ni1271
53. Monney L., Sabatos C.A., Gaglia J.L. et al. Th1-specific cell surface protein TIM3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002;415(6871):536–41. DOI: 10.1038/415536a
54. Wolf Y., Anderson A.C., Kuchroo V.K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol* 2020;20(3):173–85. DOI: 10.1038/s41577-019-0224-6
55. Wang Y., Zhao E., Zhang Z. et al. Association between Tim3 and Gal9 expression and gastric cancer prognosis. *Oncol Rep* 2018;40(4):2115–26. DOI: 10.3892/or.2018.6627
56. Gonçalves Silva I., Yasinska I.M., Sakhnevych S.S. et al. The TIM3-galectin-9 secretory pathway is involved in the immune escape of human acute myeloid leukemia cells. *EBioMedicine* 2017;22:44–57. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.07.018
57. Li H., Wu K., Tao K. et al. TIM3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56(4):1342–51. DOI: 10.1002/hep.25777
58. Cao E., Zang X., Ramagopal U.A. et al. T cell immunoglobulin mucin-3 crystal structure reveals a galectin-9-independent ligand-binding surface. *Immunity* 2007;26(3):311–21. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.01.016
59. Kang C.W., Dutta A., Chang L.Y. et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM3+CD8+ T cells in colon cancer. *Sci Rep* 2015;5:15659. DOI: 10.1038/srep15659
60. Kikushige Y., Shima T., Takayanagi S. et al. TIM3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7(6):708–17. DOI: 10.1016/j.stem.2010.11.014
61. Kikushige Y., Miyamoto T. TIM3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells. *Int J Hematol* 2013;98(6):627–33. DOI: 10.1007/s12185-013-1433-6
62. Asayama T., Tamura H., Ishibashi M. et al. Functional expression of TIM3 on blasts and clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 2017;8(51):88904–17. DOI: 10.18632/oncotarget.21492
63. Dama P., Tang M., Fulton N. et al. Gal9/TIM3 expression level is higher in AML patients who fail chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):175. DOI: 10.1186/s40425-019-0611-3
64. Kong Y., Zhang J., Claxton D.F. et al. PD-1(hi)TIM3(+) T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2015;5(7):e330. DOI: 10.1038/bcj.2015.58
65. Gonçalves Silva I., Rüegg L., Gibbs B.F. et al. The immune receptor TIM3 acts as a trafficker in a TIM3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells. *Oncoimmunology* 2016;5(7):e1195535. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1195535
66. Acharya N., Sabatos-Peyton C., Anderson A.C. TIM3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000911. DOI: 10.1136/jitc-2020-0091
67. Dardalhon V., Anderson A.C., Karman J. et al. TIM3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells. *J Immunol* 2010;185(3):1383–92. DOI: 10.4049/jimmunol.0903275
68. Gao X., Zhu Y., Li G. et al. TIM3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS One* 2012;7(2):e30676. DOI: 10.1371/journal.pone.0030676
69. Jones R.B., Ndhlovu L.C., Barbour J.D. et al. TIM3 expression defines a novel population of dysfunctional T cells with highly elevated frequencies in progressive HIV-1 infection. *J Exp Med* 2008;205(12):2763–79. DOI: 10.1084/jem.20081398
70. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M. et al. Upregulation of TIM3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. *J Exp Med* 2010;207(10):2175–86. DOI: 10.1084/jem.20100637
71. Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M. et al. Targeting TIM3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med* 2010;207(10):2187–94. DOI: 10.1084/jem.20100643
72. Yang Z.Z., Grote D.M., Ziesmer S.C. et al. IL-12 upregulates TIM3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(4):1271–82. DOI: 10.1172/JCI59806
73. Liu J., Zhang S., Hu Y. et al. Targeting PD-1 and TIM3 pathways to reverse CD8 T-cell exhaustion and enhance *ex vivo* T-cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines. *J Immunother* 2016;39(4):171–80. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000122
74. Borate U., Esteve J., Porkka K. et al. Anti-TIM3 antibody MBG453 in combination with hypomethylating agents in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study. Paper presented at: 25th EHA Congress. June 11–21, 2020 [abstract S185].

Вклад авторов

Е.В. Морозова: разработка концепции и дизайна статьи;
Н.Ю. Цветков: сбор и обработка данных;
М.В. Барабанщикова: анализ и интерпретация данных;
К.С. Юровская: подготовка рукописи;
И.С. Моисеев: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

E.V. Morozova: concept and design development;
N.Yu. Tsvetkov: data collection and processing;
M.V. Barabanshchikova: data analysis and interpretation;
K.S. Yurovskaya: article writing;
I.S. Moiseev: final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>
Н.Ю. Цветков / N.Yu. Tsvetkov: <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>
М.В. Барабанщикова / M.V. Barabanshchikova: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>
К.С. Юровская / K.S. Yurovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора.

Funding. The article was published with the financial support of Novartis Pharma LLC in accordance with the internal policy of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from that of the author.

Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом

И.Е. Маслюкова^{1,2}, Д.В. Курочкин^{1,2}, Е.В. Мартынова³, В.И. Бахтина^{3,4}, Т.Н. Субботина^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041 Красноярск, Свободный пр-кт, 79;

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Ирина Евгеньевна Маслюкова lejsmie@gmail.com

Введение. Наличие мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом служит маркером плохого прогноза, который включен в перечень для стратификации риска ELN 2017 г. Основным критерием для разделения пациентов на группы по прогнозируемым исходам стало аллельное соотношение (allelic ratio, AR) с границей 0,5: показатель AR <0,5 считается низким, ≥0,5 – высоким. При этом если важность определения AR не вызывает сомнения, то значение информации о длине повтора и локализации все еще остается спорным. Распространены 2 подхода к скринингу *FLT3-ITD*. Первый – более доступный и дешевый метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией, второй – более дорогостоящий и требующий наличия специального оборудования метод фрагментного анализа, позволяющий не только обнаружить мутацию и определить длину повтора, но и провести количественную оценку, т.е. рассчитать AR.

Цель исследования – сравнить методы фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза при поиске мутаций *FLT3-ITD* в образцах ДНК от пациентов с диагнозом острого миелоидного лейкоза.

Материалы и методы. За период 2020–2022 гг. методами фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза были проанализированы образцы крови и/или костного мозга от 45 пациентов с подтвержденным диагнозом острого миелоидного лейкоза, получавших лечение в Краевой клинической больнице г. Красноярска. Подтверждение и идентификацию мутаций *FLT3-ITD* проводили секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Среди 45 пациентов оба метода позволили выявить мутации *FLT3-ITD* у 11 (24,45 %) пациентов. По результатам фрагментного анализа медиана длины повтора составила 42,70 (26,01–99,84) пары оснований, AR – 0,532 (0,027–3,328), уровень аллельной нагрузки (allelic frequency, AF) – 34,71 (2,67–76,90) %. В 1 образце выявлено 3 разных ITD. Секвенирование по Сэнгеру позволило идентифицировать мутации у 9 из 11 пациентов.

Заключение. Фрагментный анализ и ПЦР-электрофорез показали сходные результаты при оценке образцов с разной длиной ITD и разным AR. Можно предполагать, что в случае небольшого размера ITD и низких значений AR и AF при использовании ПЦР-электрофореза мутантный аллель не будет визуализироваться, что может привести к получению ложноотрицательного результата. Недостатком использования метода ПЦР-электрофореза является также то, что без применения специальных программ, позволяющих определить размер и интенсивность свечения полосы, соответствующей мутантному аллелю, нельзя определить значение AR, что важно для стратификации риска острого миелоидного лейкоза. Таким образом, для обнаружения *FLT3-ITD* мы рекомендуем использовать метод фрагментного анализа.

Ключевые слова: фрагментный анализ, ПЦР-электрофорез, *FLT3-ITD*, острый миелоидный лейкоз, секвенирование по Сэнгеру

Для цитирования: Маслюкова И.Е., Курочкин Д.В., Мартынова Е.В. и др. Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Онкогематология 2022;17(4):118–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125

Comparison of fragment analysis and PCR electrophoresis methods for the detection of *FLT3-ITD* mutations in patients with acute myeloid leukemia

I.E. Maslyukova^{1,2}, D.V. Kurochkin^{1,2}, E.V. Martynova³, V.I. Bakhtina^{3,4}, T.N. Subbotina^{1,2}

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

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

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

⁴Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Irina Evgen'evna Maslyukova lejsmie@gmail.com

Background. The presence of the *FLT3-ITD* mutations in patients with AML serves as a marker of poor prognosis, which is included in the ELN 2017 risk stratification guideline. The main criterion for dividing patients into groups according to the predicted outcomes was the allelic ratio (AR) with a cutoff of 0.5: an AR value <0.5 is considered low, and ≥0.5 is considered high. At the same time, if the importance of AR determination is beyond doubt, the value of information about the length of the repeat and localization is still controversial. There are two common approaches for *FLT3-ITD* screening. The first, more accessible and cheaper method is the method of PCR electrophoresis and the second, more expensive and requiring special equipment, is the fragment analysis method, which allows not only to detect a mutation and determine the repeat length, but also to quantify or calculate AR.

Aim. To compare fragment analysis and PCR electrophoresis in the search for the *FLT3-ITD* mutations in DNA samples from AML patients.

Materials and methods. For the period of 2020–2022 fragment analysis and PCR electrophoresis were used to analyze blood and/or bone marrow samples taken from 45 patients with a confirmed diagnosis of AML who were treated at the Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk). Confirmation and identification of the *FLT3-ITD* mutations was performed by means of Sanger sequencing.

Results. Both methods revealed the *FLT3-ITD* mutations in 11 (24.45 %) patients among the 45 patients studied. According to the results of fragment analysis, the median repeat length was 42.70 base pairs (range 26.01–99.84 base pairs), AR was 0.532 (0.027–3.328), and the allelic frequency (AF) was 34.71 (2.67–76.90) %. Three different ITDs were identified in one sample. Sanger sequencing identified mutations in 9 of 11 patients.

Conclusion. Fragment analysis and PCR electrophoresis showed similar results when analyzing samples with different ITD lengths and with different allelic ratios. But it can be assumed that in the case of a small ITD and low AR and AF values, when using PCR electrophoresis, the mutant allele will not be visualized, which can lead to a false negative result. The disadvantage of using the PCR electrophoresis method is also that without the use of special programs that allow determining the size and intensity of the band corresponding to the mutant allele, it is impossible to determine the AR value, which is important for AML risk stratification. Thus, for detection of the *FLT3-ITD* we recommend using the fragment analysis method.

Keywords: fragment analysis, PCR electrophoresis, *FLT3-ITD*, acute myeloid leukemia, Sanger sequencing

For citation: Maslyukova I.E., Kurochkin D.V., Martynova E.V. et al. Comparison of fragment analysis and PCR electrophoresis methods for the detection of *FLT3-ITD* mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):118–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенное злокачественное миелопролиферативное заболевание с активной пролиферацией недифференцированных миелоидных предшественников. Возникновение заболевания обусловлено большим спектром как цитогенетических нарушений, так и генетическими мутациями. Поэтому определение мутационного статуса пациента — обязательный этап диагностики в дебюте ОМЛ. Одними из таких маркеров служат мутации в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*).

FLT3 принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ и представляет собой димер, который состоит из 5 иммуноглобулиноподобных доменов во внеклеточных областях, трансмембранного домена, юкстамембранного домена (JM), тирозинкиназного домена (TKD), разделенного на 2 части доменом вставки киназы (обозначенные как TKD1 и TKD2), и С-терминального домена во внутриклеточных областях [1]. В структуре *FLT3* можно выделить 2 «горячие» области, мутации в которых будут приводить к лиганд-независимой активации рецептора, — ингибирующий JM

и каталитический TKD. Мутации наблюдаются в 30–40 % случаев ОМЛ и могут встречаться как при нормальном кариотипе, так и в сочетании с хромосомными перестройками (*t(15;17)/PML-RARA*, *t(6;9)/DEK-NUP214*, *t(5;11)/NUP98-NSD1*, *inv(16)/CBFB-MYH11*) и другими соматическими мутациями (*NPM1*, *DNMT3A*) [2]. Мутации в гене *FLT3* делят на внутренние tandemные повторы (*FLT3-ITD*) в экзонах 14 и 15 и однонуклеотидные замены (*FLT3-TKD*) в экзоне 20.

Мутации *FLT3-ITD* встречаются в 25–30 % всех случаев ОМЛ у взрослых пациентов [3]. Они способствуют активной пролиферации за счет конститутивного фосфорилирования рецептора *FLT3* и одновременно подавляют апоптоз за счет рекрутирования транскрипционных факторов. При мутациях *FLT3-ITD* возникают, как правило, дубликации от 3 до нескольких сотен пар оснований (bp) [4, 5], которые приводят к удлинению JM, нарушая тем самым его аутоингибирование. В ранних исследованиях акцентировали внимание на мутациях *FLT3-ITD* лишь в JM (мотивы JM-B, JM-S, JM-Z и hinge region (шарнирная область)) [6]. F. Breitenbuecher и соавт. в исследовании показали, что

на долю JM приходится только 70 % *FLT3-ITD*, тогда как оставшиеся 30 % располагались в домене TKD1 (beta1-sheet, NBL, beta2-sheet) [7, 8]. *FLT3-ITD* обычно связаны с повышенным количеством лейкоцитов (до гиперлейкоцитоза) и повышенным количеством миелобластов в миелограмме и гемограмме (до тотальной бластемии) [1]. Для *FLT3-ITD*⁺-пациентов характерны высокий риск развития раннего рецидива и снижение общей выживаемости [9]. Во многих исследованиях прослеживается тенденция к увеличению риска рецидива и снижению общей выживаемости с ростом уровня мутантного аллеля *FLT3-ITD* [2, 5, 9]. Более длинные tandemные повторы приводят к снижению общей выживаемости, но в исследованиях редко учитывают локализацию мутации, что, по мнению ряда авторов, напрямую должно влиять на прогноз [5, 6, 9–11]. Различий по влиянию мутаций *FLT3-ITD* в разных фенотипических группах по франко-американо-британской классификации ОМЛ не выявлено [9]. Однако при остром промиелоцитарном лейкозе наблюдается минимальное влияние, что, возможно, связано с *t(15;17)/PML-RARA* [12].

FLT3-ITD служит маркером плохого прогноза, который включен в перечень для стратификации риска ELN 2017 г. [13]. При ОМЛ принято рассчитывать не уровень аллельной нагрузки (allelic frequency, AF), а аллельное соотношение (allelic ratio, AR), равное отношению доли мутантного аллеля к доле аллеля «дикого» типа. Основным критерием для разделения пациентов на группы по прогнозируемым исходам стало AR с границей 0,5. Так, показатель <0,5 считается низким AR, ≥0,5 — высоким AR. Поскольку мутации *FLT3-ITD* часто обнаруживают в сочетании с мутациями в гене *NPM1*, которые, наоборот, положительно влияют на выживаемость и течение заболевания, то пациентов с диагнозом ОМЛ стали делить на 3 группы по прогнозируемым исходам с использованием обоих маркеров. В группу благоприятного риска входят пациенты с мутацией *NPM1* и либо отсутствием *FLT3-ITD*, либо при наличии *FLT3-ITD* с низким AR; в группу промежуточного риска — либо с *NPM1* и *FLT3-ITD* с высоким AR, либо без *NPM1* и *FLT3-ITD* или при наличии *FLT3-ITD* с низким AR; в группу неблагоприятного риска — без мутаций *NPM1* и с наличием *FLT3-ITD* с высоким AR. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — альтернативный вариант консолидирующей терапии при достижении первой полной ремиссии. Считается, что пациентам группы благоприятного риска не требуется аллогенная трансплантация, тогда как для пациентов групп промежуточного и неблагоприятного риска она рекомендуется, если нет иных противопоказаний. Также при лечении *FLT3-ITD*⁺-пациентов с диагнозом ОМЛ групп промежуточного и неблагоприятного риска к индукционной терапии с 8-го дня рекомендовано добавлять ингибиторы тирозинкиназ (например, мидостаурин) [9]. По этой причине скрининг мутаций *FLT3-ITD* должен быть проведен в течение

2–3 дней с момента постановки диагноза [13]. При этом если важность определения AR не вызывает сомнения, то значение информации о длине tandemного повтора и его локализации все еще остается спорным [14].

В настоящее время для анализа мутаций *FLT3-ITD* исследователи стремятся перейти от более дешевого и доступного скринингового метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией к методу фрагментного анализа, который проводится на специальных приборах и позволяет не только обнаружить мутацию и определить длину повтора, но и провести количественную оценку, т.е. рассчитать AR.

Цель исследования — сравнить методы фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза при поиске мутаций *FLT3-ITD* в образцах ДНК от пациентов с диагнозом ОМЛ.

Материалы и методы

За период 2020–2022 гг. были проанализированы 45 образцов ДНК от пациентов с подтвержденным диагнозом ОМЛ, получавших лечение в Краевой клинической больнице г. Красноярск. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови (ПК) и/или клеток костного мозга (КМ) с помощью набора реагентов ДНК-Сорб-В (АмплиСенс, Россия).

Для выявления мутаций *FLT3-ITD* методом ПЦР-электрофореза целевой участок амплифицировали с помощью набора для проведения ПЦР в реальном времени в присутствии EVA Green (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Праймеры, заимствованные из статьи А.У. Тап и соавт. [15], фланкируют участок экзонов 14 и 15 длиной 326 bp, тем самым охватывая все описанные на сегодняшний день варианты tandemных повторов в доменах JM и TKD1 по данным базы COSMIC [16]: прямой праймер — 5'-TGCAGAACTGCCTATTCCTAACTGA-3'; обратный праймер — 5'-TTCCATAAGCTGTTGCGTTTCATCAC-3'. В реакцию ПЦР брали 50 нг ДНК. В качестве отрицательного контроля использовали ДНК пациента без мутаций в анализируемом участке (образец «дикого» типа). ПЦР проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) согласно следующей программе: 3 мин — 95 °C; 35 циклов: 30 с — 95 °C, 40 с — 62 °C, 40 с — 72 °C; 1 цикл финальной элонгации 20 мин — 72 °C. Для контроля наработки ПЦР-продукта считывание плашки производили по каналу FAM на этапе отжига праймеров. Продукты амплификации разделяли в 3 % агарозном геле в течение 1 ч и в 8 % полиакриламидном геле (ПААГ) в течение 2 ч. Соответствие молекулярных весов продуктов амплификации в обоих случаях оценивали с помощью маркера молекулярного веса GeneRuler Low Range DNA Ladder (Applied Biosystems, США) — размер фрагментов от 700 до 25 bp. Результат считали положительным при наличии дополнительной полосы, расположенной выше полосы «дикого» типа длиной 326 bp.

Для выявления и количественной оценки мутаций *FLT3-ITD* методом фрагментного анализа использовали

тот же протокол ПЦР и те же праймеры, что и для проведения ПЦР-электрофореза, но к прямому праймеру на 5'-конце была добавлена флуоресцентная FAM-метка. Каждый образец анализировали в 2 повторах. Далее 0,5 мкл меченых ПЦР-продуктов, предварительно разведенных в 10 раз, смешивали с 0,2 мкл GeneScan™ 500 LIZ™ dye Size Standard (Applied Biosystems, США) и 9,3 мкл Hi-Di™ Formamide (Applied Biosystems, США). Приготовленные смеси нагревали в термостате при температуре 95 °C в течение 3 мин и остужали до 4 °C в течение 2 мин. Капиллярный электрофорез проводили на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США), а обработку результатов фрагментного анализа – в программе GeneMapper® Software (Applied Biosystems, США). Результат считали положительным при наличии дополнительных пиков справа от пика, соответствующего фрагмента «дикого» типа длиной 326 bp. Длину tandemного повтора считали как разность между длиной фрагмента мутантного типа (*FLT3-ITD*) и «дикого» типа (*FLT3-WT*). AR и AF определяли по площади под кривой (AUC) по рекомендуемым формулам: $AR = AUC_{FLT3-ITD} / AUC_{FLT3-WT}$; $AF = AUC_{FLT3-ITD} / (AUC_{FLT3-ITD} + AUC_{FLT3-WT})$ и выражали в процентах. Для образцов с несколькими повторами считался их общий вклад в AR и AF как сумма AUC всех *FLT3-ITD*.

Выявленные мутации *FLT3-ITD* подтверждали и идентифицировали секвенированием по Сэнгеру. Для этого ПЦР-продукты, полученные при использовании того же протокола и тех же праймеров, что и для проведения ПЦР-электрофореза, очищали с помощью

реагента ExoSAP-IT (Applied Biosystems, США). Секвенирующую ПЦР проводили с помощью набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя на приборе Veriti (Applied Biosystems, США). Продукты секвенирующей ПЦР очищали с помощью набора BigDye XTerminator™ Purification Kit (Applied Biosystems, США). Капиллярный электрофорез проводили на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США), а обработку результатов – в программе Sequence Scanner Software (Applied Biosystems, США). В качестве референса использовали последовательность транскрипта NM_004119.3 (NCBI).

Результаты

Среди 45 пациентов оба используемых метода позволили выявить мутации *FLT3-ITD* у 11 (24,45 %) пациентов.

По результатам фрагментного анализа медиана длины повтора составила 42,70 (26,01–99,84) bp, AR – 0,532 (0,027–3,328), AF – 34,71 (2,67–76,90) %.

На рис. 1 представлены результаты анализа мутаций *FLT3-ITD* методом фрагментного анализа для 3 из 11 *FLT3-ITD*⁺-образцов. В образце № 744 были наименьшие в группе значения AR и AF (ниже стандартного порога обнаружения фрагментного анализа) [14]. В образце № 879 были наибольшие в группе значения AR и AF. У 6 из 11 *FLT3-ITD*⁺-пациентов значение AR было $\geq 0,5$, что соответствует плохому прогнозу. Образец № 902 был единственным, в котором выявлено более одного ITD. При этом аллель ITD3 с длиной

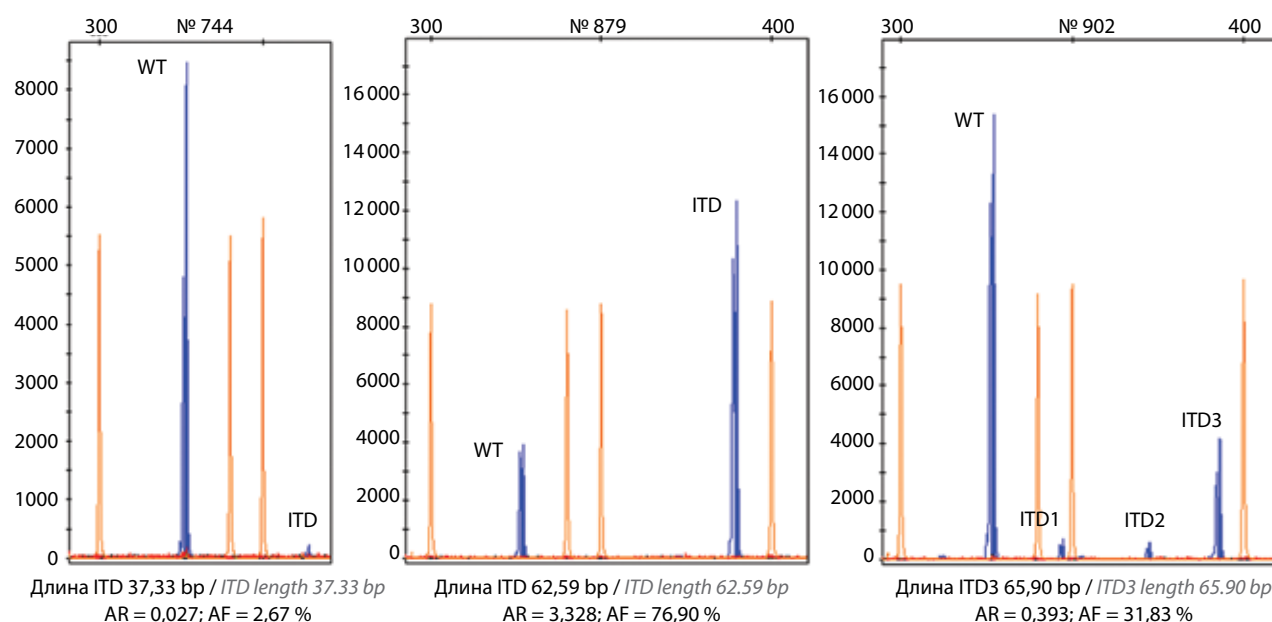


Рис. 1. Результаты анализа мутаций *FLT3-ITD* методом фрагментного анализа. Здесь и на рис. 2: WT – фрагмент «дикого» типа длиной 326 bp; ITD – фрагмент мутантного типа; AR – аллельное соотношение; AF – уровень аллельной нагрузки; bp – пары оснований. Для образца № 902 указаны суммарные значения AR и AF всех 3 мутантных аллелей

Fig. 1. Results of *FLT3-ITD* mutations analysis by means of the fragment analysis. Here and in fig. 2: WT – 326 bp wild type fragment; ITD – mutant type fragment; AR – allelic ratio; AF – allelic frequency; bp – base pairs. For sample No. 902, the total values of AR and AF from all three mutant alleles are indicated

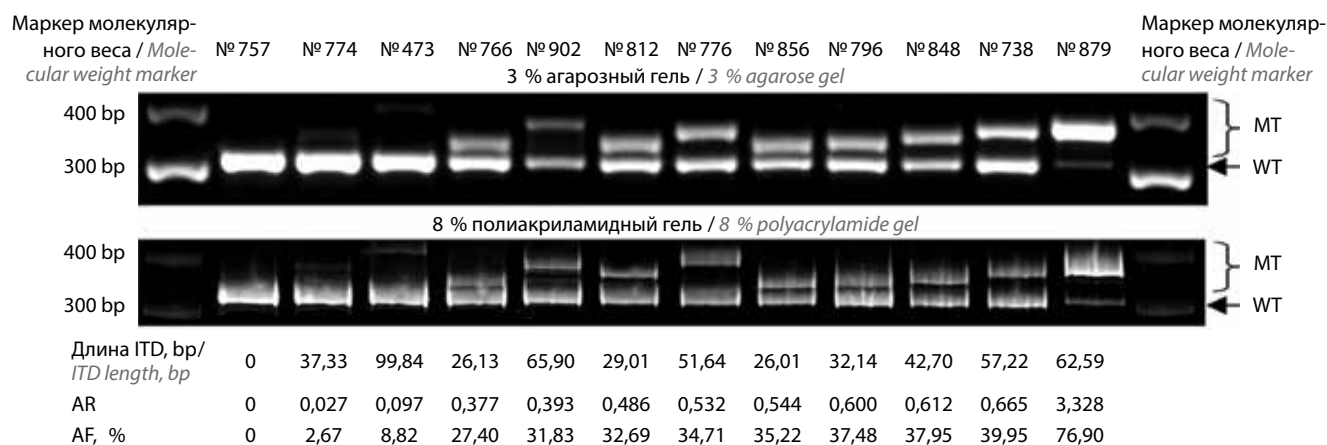


Рис. 2. Результаты анализа мутаций *FLT3-ITD* методом ПЦР-электрофореза и количественные показатели, выявленные методом фрагментного анализа. ПЦР — полимеразная цепная реакция; MT — фрагмент мутантного типа; образец № 757 — контроль WT
Fig. 2. Results of *FLT3-ITD* mutations analysis by means of the PCR electrophoresis and quantitative indicators identified by fragment analysis. PCR — polymerase chain reaction; MT — mutant type fragment; sample No. 757 — WT control

65,90 bp является доминирующим и вносит основной вклад в значения показателей AR и AF (0,305 и 23,35 % соответственно). Два же других аллеля ITD1 (длина 20,16 bp, AR = 0,046 и AF = 4,42 %) и ITD2 (длина 45,52 bp, AR = 0,042 и AF = 4,06 %) вносят незначительный вклад в суммарные значения показателей AR и AF (0,393 и 31,83 % соответственно).

На рис. 2 представлены электрофореграммы результатов анализа всех 11 *FLT3-ITD*⁺-образцов и контрольного образца «дикого» типа методом ПЦР-электрофореза в агарозном геле и ПААГ. Для всех *FLT3-ITD*⁺-образцов при использовании как ПААГ, так и агарозного геля, полосы, соответствующие нормальным и мутантным продуктам, визуализируются. В образцах с низкими значениями AR и AF (№ 774 и № 473) полосы, соответствующие мутантным аллелям, также визуализируются, но интенсивность свечения гораздо слабее, чем в образцах с более высокими значениями AR и AF. Размер ITD в образцах № 774 и № 473 составляет 37,33 и 99,84 bp, чего достаточно для четкого разделения основного и мутантного аллелей и в ПААГ, и в агарозном геле. Однако можно предполагать, что в случае небольшого размера ITD и низких значений AR и AF мутантный аллель не будет визуализироваться, что может привести к получению ложноотрицательного результата. Также недостатком использования метода ПЦР-электрофореза при анализе мутаций *FLT3-ITD* является то, что без использования специальных программ, позволяющих определить размер и интенсивность свечения полосы, соответствующей мутантному аллелю, нельзя определить значение AR. В образце № 902 с 3 дупликациями на электрофореграммах в обоих случаях кроме полосы, соответствующей «дикому» типу, визуализируются также одна широкая полоса (доминирующий ITD3) и одна узкая полоса (не разделившиеся ITD1 и ITD2) фрагментов мутантного типа.

Секвенирование по Сэнгеру позволило идентифицировать мутации у 9 из 11 *FLT3-ITD*⁺-пациентов.

В 2 образцах (№ 774 и № 473) уровень мутантного аллеля был ниже уровня порога обнаружения для данного вида анализа. Все 9 мутаций *FLT3-ITD* располагались в экзоне 14 (рис. 3): 6 из них локализовались в мотиве JM-Z, 1 — в hinge region и 2 — на границе между hinge region и beta1-sheet (между доменами JM и TKD1 соответственно). При мутациях с.1719_1778dup (№ 738, COSV54051798) и с.1801_1802ins (№ 902) дублировался фрагмент, охватывающий мотивы JM-B, JM-S и JM-Z; при с.1778_1779ins (№ 796), с.1761_1785dup (№ 766) и с.1761_1805dup (№ 848) — JM-S и JM-Z; при с.1779_1805dup (№ 856) — JM-Z; при с.1789_1818dup (№ 812, COSV54078758) и с.1827_1828ins (№ 776) — JM-Z и hinge region; при с.1762_1827dup (№ 879) — JM-S, JM-Z и hinge region. В 6 образцах мутация представлена классической для *FLT3-ITD* дупликацией в пределах рамки считывания. В 3 других образцах перед дублированным фрагментом наблюдались от 1 до 16 дополнительных нуклеотидов неизвестной природы, которые вместе с дупликацией не нарушали рамку считывания. Поскольку нет четкой номенклатуры для подобного вида мутаций и выявленные нами 3 мутации не представлены в базах данных COSMIC и NCBI, в нашем исследовании они названы как инсерции.

Длины ITD, рассчитанные по результатам фрагментного анализа, оказались меньше, чем длины по результатам секвенирования по Сэнгеру (медиана разницы 2,30 (0,86–3,41) bp), и не всегда были кратны 3. При этом длины ITD при секвенировании всегда были кратны 3.

Обсуждение

В нашем исследовании помимо показателя AR, который используется для оценки стратификации исхода, присутствует показатель AF, отражающий долю мутантного аллеля среди всех аллелей. Этот показатель рассчитывался по той причине, что порог обнаружения мутантного аллеля при использовании фрагментного

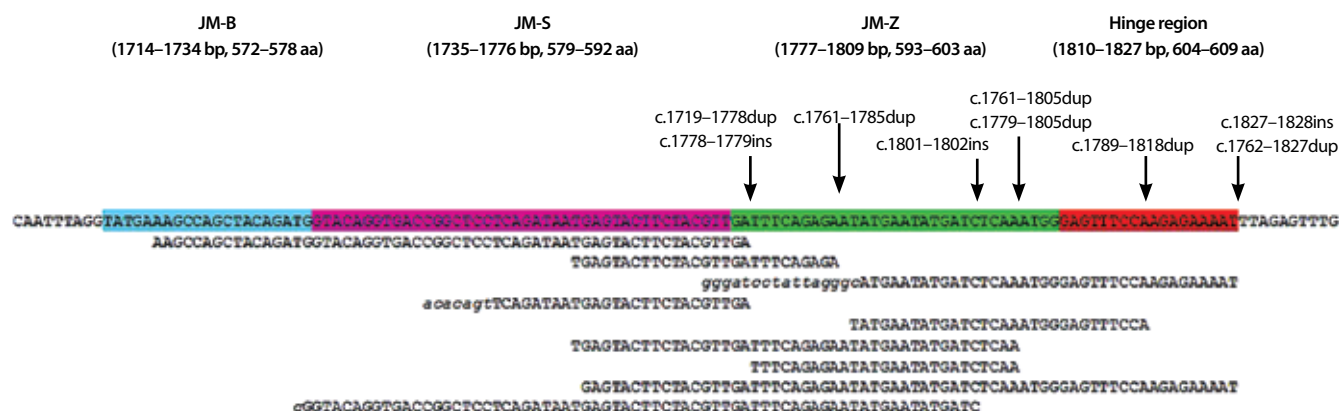


Рис. 3. Расположение выявленных у 9 пациентов мутаций *FLT3-ITD*. Стрелками показаны места вставки ITD на референсной последовательности экзона 14 транскрипта NM_004119.3; цветами выделены последовательности в экзоне 14, кодирующие указанные домены; прописными буквами под референсом показаны последовательности дупликаций, курсивом — дополнительные нуклеотиды неизвестного происхождения в составе ITD

Fig. 3. Location of the *FLT3-ITD* mutations identified in 9 patients. The arrows show the ITD insertion sites on the reference sequence of exon 14 of the NM_004119.3 transcript; sequences in exon 14 encoding the indicated domains are highlighted in colors; capital letters below the reference show sequences of duplications, cursive is used for additional nucleotides of unknown origin in the ITD

анализа отражается уровнем AF и является более привычным и наглядным показателем для исследователей, чем AR.

Как было сказано ранее, оба сравниваемых метода (фрагментный анализ и ПЦР-электрофорез) позволили обнаружить мутации *FLT3-ITD* в ДНК у всех 11 *FLT3-ITD*⁺-пациентов. Секвенированием по Сэнгеру были подтверждены 9 из 11 мутаций. Однако, несмотря на то что в 2 оставшихся образцах № 473 и № 744 секвенирование по Сэнгеру не позволило выявить мутации из-за низкой чувствительности метода, мы все же считаем эти образцы *FLT3-ITD* положительными, поскольку на электрофореграммах при анализе обоими методами в обеих пробах кроме основного продукта визуализируется дополнительный продукт.

М. Sakaguchi и соавт., работая с заклонированными образцами, определили, что для мутаций *FLT3-ITD* порог обнаружения при проведении ПЦР-электрофореза колеблется в диапазоне AR от 0,034 до 0,072 (что эквивалентно AF от 3,3 до 6,7 %), а при проведении фрагментного анализа от AR = 0,017 (эквивалентно AF = 1,7 %) [1]. В соответствии с этим образец № 473 с низкими значениями AR и AF (AR = 0,097 и AF = 8,82 %) может интерпретироваться как положительный по результатам и ПЦР-электрофореза, и фрагментного анализа. Образец № 774 с еще более низкими значениями AR и AF (AR = 0,027 и AF = 2,67 %) может интерпретироваться как положительный только по результатам фрагментного анализа, но не ПЦР-электрофореза. Также можно предполагать, что на уровень порога обнаружения при использовании ПЦР-электрофореза может влиять и размер ITD, т.е. чем меньше размер вставки, тем меньше вероятность визуализировать мутантный аллель. При использовании же фрагментного анализа такой проблемы нет.

Медиана тандемного повтора в нашем исследовании (42,70 bp) близка к данным других исследователь-

ских групп (диапазон 39–51 bp) [5, 6, 10]. S. Schnittger и соавт. показали, что в 50 % случаев длина ITD составляла 24–60 bp [5]. Обнаруженные нами мутации *FLT3-ITD* располагались в мотиве JM-Z и hinge region, что также соответствует данным литературы [17]. Мутации в этом мотиве могут приводить как к смещению положения JM-S относительно TKD2 и, соответственно, к неправильной ориентации мотива JM-B между TKD1 и TKD2, открывая доступ к петле активации, так и к нарушению взаимодействия JM-Z и TKD1. С учетом того что длины мотивов JM-B, JM-S и JM-Z составляют всего 7, 14 и 11 аминокислотных остатков соответственно, подавляющее большинство ITD будут дублировать фрагменты ДНК из нескольких разных мотивов, что, в свою очередь, объясняет прогностическую значимость размера ITD [6]. В нашем случае лишь 1 из 9 идентифицированных мутаций остается в пределах 1 мотива (с.1779_1805dup, которая не представлена в базах данных COSMIC и NCBI). В исследовании S. B. Liu и соавт. обсуждается, что дупликации размером менее 15 bp (менее 5 аминокислотных остатков) не будут нарушать аутоингибирующую конформацию JM [10]. На наш взгляд, такое предположение несколько сомнительно, поскольку небольшие дупликации также могут затрагивать основные сайты фосфорилирования в JM и, соответственно, влиять на аутоингибирующую конформацию JM. В нашем исследовании не выявлено ITD с размером менее 15 bp.

Как и в нашем случае, в ряде исследований [5, 6] также среди *FLT3-ITD*⁺-образцов при секвенировании по Сэнгеру наряду с классическими дупликациями находили дупликации, перед которыми присутствовали от одного до нескольких десятков дополнительных нуклеотидов неизвестного происхождения, причем такие мутации не нарушали рамку считывания.

В нашем исследовании в 1 из 11 образцов выявлено присутствие 3 тандемных повторов одновременно,

1 из которых является доминирующим. Позже нами был выявлен еще один *FLT3-ITD*⁺-пациент с двумя ITD (ITD1: длина повтора 23,30 bp, AR = 0,326, AF = 24,57 %; ITD2: длина повтора 31,81 bp, AR = 0,357, AF = 26,30 %; суммарное AR = 0,683 и AF = 50,87 %). Поскольку разница в длине ITD фрагментов в данном случае небольшая, то при использовании ПЦР-электрофореза оказалось сложным определить количество ITD. Присутствие 2 и более ITD встречается в 20–25 % всех *FLT3-ITD*⁺-случаев, но значимой корреляции числа ITD с клиническим исходом не наблюдалось [6, 9].

Мутации *FLT3-ITD* возникают в бластных клетках, поэтому при скрининге важно преимущественно анализировать ДНК из КМ, тем самым повышая шанс выявления мутации и снижая риск получить ложноотрицательный результат [12], однако не всегда это возможно. Тогда используют ПК, но с осторожностью при низком содержании бластных клеток в крови. М. Sakaguchi и соавт. приводят пример, когда мутация *FLT3-ITD* выявлялась методом ПЦР-электрофореза только в образце КМ и не обнаруживалась в образце ПК, при этом количество бластных клеток в крови было вдвое меньше, чем в КМ [1]. В нашем исследовании у 2 пациентов, у которых были доступны для исследования и КМ, и ПК, AR и AF оказались выше в образцах КМ: в первом образце разница AR составила 0,045, AF – 1,79 %, во втором AR – 0,175, AF – 6,51 %. В обоих случаях AR было $\geq 0,5$ как в образцах КМ, так и в образцах ПК.

При скрининге *FLT3-ITD* методом ПЦР-электрофореза удалось обнаружить мутации во всех анализируемых 11 образцах с разной длиной ITD (диапазон 26,01–99,84 bp) и с разным AR (диапазон 0,027–3,328). При этом образец с минимальным уровнем AR имел размер ITD 37,33 bp. Можно предположить, что данный метод не сможет выявить ITD-мутации при размере tandemного повтора менее 20 bp. Метод фрагментного анализа позволил не только выявить мутации *FLT3-ITD*, но и определить AR, AF и длину ITD.

В нашем исследовании, как и в других [14, 18], наблюдались расхождения между длинами ITD по данным фрагментного анализа и секвенирования по Сэнгеру. К. I. Mills и соавт. связывают эти различия с особенностями оценки длины на основе максимумов пиков [18]. Также к возможным проблемам при интерпретации относят задвоение пиков (пики «заикания») [14]. Это объясняется свойством коммерческой полимеразы присоединять к 3'-концу ампликона дополнительный аденин. В пробе образуются 2 фракции ПЦР-продуктов с разницей по длине в один нуклеотид, чего можно избежать, увеличив время финальной элонгации. Таким образом, при равных временных затратах на выполнение обеих технологий и с учетом требований, предъявляемых к срочности получения результатов, мы склоняемся к использованию фрагментного анализа для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* из-за возможности определения AR и длины ITD, которые коррелируют с клиническим исходом.

Заключение

В данной работе проведено сравнение использования методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* на ДНК пациентов с диагнозом ОМЛ. Обе используемые технологии показали сходные результаты при анализе образцов с разной длиной ITD и разным AR. Однако можно предполагать, что при небольшом размере ITD и низких значениях AR и AF в случае использования ПЦР-электрофореза мутантный аллель не будет визуализироваться, что может привести к получению ложноотрицательного результата. Недостатком использования метода ПЦР-электрофореза при анализе мутаций *FLT3-ITD* является также то, что без использования специальных программ, позволяющих определить размер и интенсивность свечения полосы, соответствующей мутантному аллелю, нельзя определить значение AR, что важно для стратификации риска ОМЛ. Таким образом, для обнаружения *FLT3-ITD* мы рекомендуем использовать метод фрагментного анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sakaguchi M., Nakajima N., Yamaguchi H. et al. The sensitivity of the FLT3-ITD detection method is an important consideration when diagnosing acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep* 2020;13:100198. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100198
2. Grimwade D., Ivey A., Huntly B.J. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 2016;127(1):29–41. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604496
3. Mead A.J., Linch D.C., Hills R.K. et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(4):1262–70. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015826
4. Chang P., Kang M., Xiao A. et al. FLT3 mutation incidence and timing of origin in a population case series of pediatric leukemia. *BMC Cancer* 2010;10:513. DOI: 10.1186/1471-2407-10-513
5. Schnittger S., Bacher U., Haferlach C. et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13–15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;(10):910–24. DOI: 10.1002/gcc.21975
6. Meshinchi S., Stirewalt D.L., Alonzo T.A. et al. Structural and numerical variation of FLT3/ITD in pediatric AML. *Blood* 2008;111(10):4930–3. DOI: 10.1182/blood-2008-01-117770
7. Breitenbuecher F., Schnittger S., Grundler R. et al. Identification of a novel type of ITD mutations located in nonjuxtamembrane

- domains of the FLT3 tyrosine kinase receptor. *Blood* 2009;113(17):4074–7. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125476
8. Kayser S., Schlenk R.F., Londono M.C. et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009;114(12):2386–92. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209999
 9. Gale R.E., Green C., Allen C. et al. Linch; on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party, The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;111(5):2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
 10. Liu S.B., Dong H.J., Bao X.B. et al. Impact of FLT3-ITD length on prognosis of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2019;104(1):e9–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.191809
 11. Stirewalt D.L., Kopecky K.J., Meshinchi S. et al. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107(9):3724–6. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3453
 12. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:220–6. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.220
 13. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
 14. Shires K., Shankland I., Gerdener T. et al. FLT3 ITD detection: a closer look at the options. *Med Technol SA* 2011;25:39–46.
 15. Tan A.Y., Westerman D.A., Carney D.A. et al. Detection of NPM1 exon 12 mutations and FLT3 – internal tandem duplications by high resolution melting analysis in normal karyotype acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2008;1:10. DOI: 10.1186/1756-8722-1-10
 16. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the Catalogue of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Research* 2019;47(D1):D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015
 17. Griffith J., Black J., Faerman C. et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell* 2004;13(2):169–78. DOI: 10.1016/s1097-2765(03)00505-7
 18. Mills K.I., Gilkes A.F., Walsh V. et al. Rapid and sensitive detection of internal tandem duplication and activating loop mutations of FLT3. *Br J Haematol* 2005;130(2):203–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05589.x

Вклад авторов

И.Е. Маслюкова: разработка дизайна исследования, получение данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.В. Курочкин: получение данных, анализ полученных данных;

Е.В. Мартынова: предоставление материалов для исследования, анализ полученных данных;

В.И. Бахтина, Т.Н. Субботина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

I.E. Maslyukova: research design development, obtaining data, analysis of the obtained data, review of publications of the article topic, article writing;

D.V. Kurochkin: obtaining data, analysis of the obtained data;

E.V. Martynova: providing materials for research, analysis of the obtained data;

V.I. Bakhtina, T.N. Subbotina: research design development, article editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Е. Маслюкова / I.E. Maslyukova: <https://orcid.org/0000-0003-1323-2612>

Д.В. Курочкин / D.V. Kurochkin: <https://orcid.org/0000-0003-1063-7702>

Е.В. Мартынова / E.V. Martynova: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7265>

В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 10 от 01.02.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency. Protocol No. 10 dated 01.02.2017.

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

Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге

Ю.В. Диникина¹, А.В. Михайлов^{2,3}, М.А. Русина¹, А.Ю. Смирнова¹, Н.А. Воробьев^{2,4}, Н.А. Катаев², А.В. Кубасов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 8;

²ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. За;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии рефрактерных и рецидивирующих форм острых лейкозов у детей. Дискутабельным остается вопрос выбора режима кондиционирования в целях достижения наилучших результатов лечения. Кондиционирование на основе тотального облучения тела (ТОТ) в ряде исследований показало большую эффективность, однако остаются вопросы преодоления ранней и отдаленной токсичности, а также трудности планирования и маршрутизации пациентов.

Цель исследования – анализ опыта междисциплинарного ведения пациентов в периоде кондиционирования с включением ТОТ в г. Санкт-Петербурге, оценка выполнимости, токсичности и эффективности метода.

Материалы и методы. В анализ были включены 22 пациента с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска, получивших алло-ТГСК с включением ТОТ ($n = 12$) или только высокодозной химиотерапии ($n = 10$) в режимы миелоаблативного кондиционирования. Ретроспективно проанализированы истории болезни с оценкой токсичности, ассоциированной с алло-ТГСК, частоты и тяжести инфекционных осложнений, реакции «трансплантат против хозяина», а также показателей общей и бессобытийной выживаемости. Проведена оценка планов лучевой терапии в целях определения соответствия лучевой нагрузки допустимым значениям на критические органы.

Результаты. Все пациенты с острым лимфобластным лейкозом в обеих группах получили кондиционирование в должном объеме. Несмотря на отсутствие достоверности, получены различия в показателях летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, до 100-го дня (8,3 и 30 %; $p = 0,151$), 2-летней общей и бессобытийной выживаемости ($66 \pm 13,6$ и $36 \pm 16,1$ %; $p = 0,122$) в группах ТОТ и высокодозной химиотерапии. Следует отметить тенденцию к снижению частоты токсических реакций при использовании ТОТ-содержащих режимов кондиционирования, однако значимых различий по количеству инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде не выявлено. Медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде составила 24,2 мес. Проявлений отсроченной токсичности за этот период не зафиксировано.

Заключение. Режимы кондиционирования с включением ТОТ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска демонстрируют удовлетворительную переносимость, низкую частоту ранней и отсроченной токсичности, лучшие показатели общей и бессобытийной выживаемости. Выполнимость метода в условиях клиник Санкт-Петербурга позволяет рекомендовать его в качестве рутинной практики с учетом клинических показаний.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тотальное облучение тела, дети, острый лимфобластный лейкоз, лучевая терапия, кондиционирование

Для цитирования: Диникина Ю.В., Михайлов А.В., Русина М.А. и др. Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге. Онкогематология 2022;17(4):126–37. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-126-137

First experience of total body irradiation in conditioning regimes for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in Saint Petersburg

Yu. V. Dinikina¹, A. V. Mikhailov^{2,3}, M. A. Rusina¹, A. Yu. Smirnova¹, N. A. Vorob'ov^{2,4}, N. A. Kataev², A. V. Kubasov²

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 8 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²Diagnostic and Treatment Center, International Institute of Biological Systems named after Sergey Berezin; Build. 3a, 2 Esenina St., Saint Petersburg 194354, Russia;

³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Yulia Valer'evna Dinikina linikina_yuv@almazovcentre.ru

Background. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment method of refractory and recurrent forms of acute leukemia in children, while the question of choosing a conditioning regimen in order to achieve the best treatment results remains debatable. Conditioning based on total body irradiation (TBI) was confirmed to be most effective in some trials, but there are still issues of overcoming early and late toxicity, as well as difficulties in planning and routing patients.

Aim. To share the experience of interdisciplinary patient management during the conditioning period with TBI inclusion in Saint Petersburg, to evaluate the feasibility, toxicity and effectiveness of the method.

Materials and methods. Patients undergoing allo-HSCT for high risk acute lymphoblastic leukemia conditioned either with TBI ($n = 12$) or chemotherapy ($n = 10$) were included. Medical data were retrospectively analyzed with an assessment of the following transplant outcomes: HSCT-associated toxicity, the frequency and severity of infectious complications, graft *versus* host disease, as well as overall and event-free survival rates. We have evaluated radiotherapy plans in order to assess the compliance of radiation exposure with acceptable values for critical organs.

Results. All patients with acute lymphoblastic leukemia in both groups received appropriate myeloablative conditioning. According to the study results, despite the lack of significance, we obtained differences in HSCT-associated mortality (8.3 and 30 %; $p = 0.151$), 2-years overall and event-free survival (66 ± 13.6 and 36 ± 16.1 %; $p = 0.122$) in group with TBI and HDCT respectively. It should be noted that there was a trend towards a decrease of toxic reactions frequency in case of TBI-containing regimens; however we didn't reveal any significant differences in the number of infectious complications during post-transplant period. The median follow-up was 24.2 months and there were no signs of delayed toxicity.

Conclusion. TBI-based conditioning was well tolerated with a low incidence of early and delayed toxicity, better overall and event-free survival. Based on feasibility of TBI in Saint Petersburg hospitals it is possible to recommend the method in routine practice, taking into account clinical indications.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, total body irradiation, children, acute lymphoblastic leukemia, radiation therapy, conditioning

For citation: Dinikina Yu.V., Mikhailov A.V., Rusina M.A. et al. First experience of total body irradiation in conditioning regimes for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in Saint Petersburg. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):126–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-126-137

Введение

На сегодняшний день общая долгосрочная выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) приближается к 90 % благодаря использованию мультицентровых международных кооперативных протоколов лечения с включением комбинированных режимов химио-, таргетной и лучевой терапии [1]. Использование риск-адаптированной стратегии лечения, основанной в том числе на молекулярно-генетических характеристиках опухолевого клона, позволяет снижать его интенсивность в группах благоприятного прогноза заболевания и идентифицировать пациентов с его лекарственно резистентными формами. На сегодняшний день актуальным вопросом остается улучшение показателей выживаемости у небольшой когорты больных группы высокого риска с включением опций иммуно- и клеточной терапии [1].

Несмотря на то что показания к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) периодически пересматриваются, она остается стандартным куративным методом лечения рефрактерных и рецидивирующих форм ОЛЛ, что подтверждается улучшением показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у данной когорты пациентов в проводимых международных исследованиях [2–4]. Вероятность развития последующего рецидива заболевания будет определяться несколькими факторами, такими как статус ремиссии (полная ремиссия (ПР) 1, $\geq$ ПР2) и наличие признаков основного заболевания (статус минимальной остаточной болезни (МОБ) положительный/отрицательный) на момент алло-ТГСК [5, 6]. Также значимым фактором является соблюдение оптимальных сроков выполнения алло-ТГСК в период ПР заболевания [2]. На сегодняшний

день использование высокоэффективных трансплантационных технологий позволяет подобрать донора аллогенных стволовых клеток практически для каждого пациента, тем не менее оптимальным выбором остается HLA-идентичный сиблинг. Ввиду доступности такого донора менее чем для 1/3 пациентов другой опцией является использование HLA-совместимых и частично HLA-совместимых неродственных доноров, родственных гаплоидентичных доноров и пуповинной крови [7]. Крайне важен учет и других значимых факторов, которые могут оказывать влияние на результаты алло-ТГСК, в том числе выбор режима кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), источника трансплантата, контроль инфекционных осложнений и др. [2, 7].

Режимы кондиционирования перед выполнением алло-ТГСК при ОЛЛ как у детей, так и взрослых, основаны на использовании тотального облучения тела (ТОТ) в комбинации с химиотерапией или только на применении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) в первую очередь с включением алкилирующих цитостатиков — бусульфана или треосульфана [8–10]. Основные цели миелоаблативных режимов кондиционирования — эрадикация лейкоемического клона и предотвращение отторжения трансплантата реципиентом [11]. Различия в эффективности и токсичности при использовании ТОТ и ВДХТ являются предметом дискуссий, результаты проводимых в данной области исследований неоднозначны [12–14]. При этом отсроченная токсичность ТОТ считается первостепенным лимитирующим фактором для использования его у детей раннего возраста, преимущественно младше 4 лет [15].

Цель исследования — оценка метода ТОТ в составе режимов кондиционирования у детей при ОЛЛ, его эффективности и токсичности в сравнении с другими режимами, а также демонстрация эффективной маршрутизации пациентов между клиниками Санкт-Петербурга с указанной целью.

Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка результатов алло-ТГСК, выполненных 22 пациентам с ОЛЛ на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2018 по 2022 г.

Критериями соответствия были возраст ≤ 18 лет, наличие показаний к алло-ТГСК согласно группе риска заболевания. МОБ-отрицательный статус на момент проведения алло-ТГСК определялся как число опухолевой популяции $< 0,1$ %. В случаях персистенции опухолевого клона на фоне стандартной противорецидивной терапии в целях достижения МОБ-отрицательной ремиссии у пациентов с острым В-лимфобластным лейкозом применялась иммунотерапия блинатумомом ($n = 7$)/CAR-T (chimeric antigen receptor of T-cells) терапия ($n = 1$) или режимы интенсивной полихимиотерапии по схеме FLAI флударабин/цитарабин/

идарубицин)/FLAM (флударабин/цитарабин/митоксантрон) ($n = 5$), в том числе в случаях острого Т-лимфобластного лейкоза. У всех пациентов использовали миелоаблативный режим кондиционирования с учетом факторов риска основного заболевания, возраста пациента, доступности технологии ТОТ. В качестве режима ВДХТ использовалась комбинация треосульфана (42 мг/м^2)/мелфалана (180 мг/м^2), тиотепы (10 мг/кг) и флударабина (150 мг/м^2). Комбинированное кондиционирование включало фракционированное ТОТ (12 Гр), тиотепу (10 мг/кг) и флударабин (150 мг/м^2).

Этап ТОТ осуществляли в отделении лучевой терапии Онкологической клиники Международного института биологических систем им. Сергея Березина на линейном ускорителе Varian Clinac 2100. Топометрическую подготовку выполняли с применением компьютерной томографии в положении пациента лежа на спине. Для фиксации верхнего отдела тела (голова, шея и плечи) использовали индексные деки, вакуумные матрасы, подголовники и маски из термопластика. У маленьких детей также применяли маски из термопластика для ограничения подвижности туловища и конечностей. Для обеспечения покрытия дозой поверхностно расположенных костей (лоб, грудина, большеберцовые кости, плюсневые кости) применяли наложение тканеэквивалентных болусов. У большинства пациентов было невозможно отсканировать все тело за один проход, поэтому сканирование выполняли в 2 этапа: сначала сканировали верхнюю половину тела от макушки до середины бедра, затем пациента разворачивали на индексной деке вместе со всем набором фиксирующих приспособлений, далее проводили сканирование ног от стоп до поясницы. Общий вид пациента во время топометрии представлен на рис. 1.

Оконтурирование целевых объемов и критических органов выполняли в системе планирования лучевой терапии Varian Eclipse. В качестве критических органов оконтуривали легкие, почки, хрусталики глаз. Для более точной оценки покрытия мишени дополнительно оконтуривали ребра.

Инверсное планирование объемно-модулированной ротационной лучевой терапии осуществляли с применением программного комплекса Varian Eclipse. Сеансы лучевой терапии проводили дважды в день в разовой дозе 2 Гр, суммарная доза составляла 12 Гр. В табл. 1 приведены критерии оценки плана лучевой терапии. Данные значения применяются для оценки планов ТОТ, реализуемых как на установках для томотерапии, так и на линейных ускорителях [16].

Сопроводительная терапия на фоне сеансов облучения включала антиэметогенную, инфузионную. У детей раннего возраста при невозможности сохранения неподвижности во время сеанса облучения лечение выполняли в условиях внутривенного наркоза с сохранением спонтанного дыхания. После завершения всего курса облучения пациентов транспортировали спецтранспортом в сопровождении врачебной



Рис. 1. Вид пациента во время топометрии

Fig. 1. View of the patient during topometry



Таблица 1. Целевые и допустимые значения параметров покрытия мишени и нагрузки на критические органы

Table 1. Target and acceptable values of target coverage parameters and loads on critical organs

Объем Volume	Целевое значение Target value	Приемлемое значение Acceptable value
Планируемый объем мишени Planning target volume	$D_{\text{mean}} = 12 \text{ Гр} \pm 2 \%$ $D_{\text{mean}} = 12 \text{ Gy} \pm 2 \%$	$D_{\text{mean}} = 12 \text{ Гр} \pm 5 \%$ $D_{\text{mean}} = 12 \text{ Gy} \pm 5 \%$
	$D_{\text{min}} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{\text{min}} > 11,4 \text{ Gy}$	$D_{95\%} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{95\%} > 11,4 \text{ Gy}$
	$D_{\text{max}} < 13,0 \text{ Гр}$ $D_{\text{max}} < 13,0 \text{ Gy}$	$D_5 < 13,0 \text{ Гр}$ $D_5 < 13,0 \text{ Gy}$
Рёбра Ribs	$D_{95\%} > 10,0 \text{ Гр}$ $D_{95\%} > 10,0 \text{ Gy}$	$D_{90\%} > 10,0 \text{ Гр}$ $D_{90\%} > 10,0 \text{ Gy}$
Легкие Lungs	$D_{99\%} > 6,0 \text{ Гр}$ $D_{99\%} > 6,0 \text{ Gy}$	$D_{90\%} > 6,0 \text{ Гр}$ $D_{90\%} > 6,0 \text{ Gy}$
	$V_6 > 99 \%$	$V_6 > 90 \%$
	$V_8 < 40 \%$	$V_8 < 40 \%$

Примечание. D_{mean} — средняя доза; D_{min} — минимальная доза; D_{max} — максимальная доза; $D_{99\%}$, $D_{95\%}$, $D_{90\%}$ и $D_5\%$ — доза, которую получают 99, 95, 90 и 5 % мишени/органа соответственно; V_6 и V_8 — объем органа, получающий дозу 6 и 8 Гр соответственно.

Note. D_{mean} — average dose; D_{min} — minimum dose; D_{max} — maximum dose; $D_{99\%}$, $D_{95\%}$, $D_{90\%}$ and $D_5\%$ are the dose received by 99, 95, 90 and 5 % of the target/organ, respectively; V_6 and V_8 are the organ volume receiving a dose of 6 and 8 Gy, respectively.

бригады в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова. В 1-е сутки госпитализации продолжали сопроводительную терапию в объеме гипергидратации, антиэметиков.

Режим профилактики РТПХ зависел от типа донора и доступности метода TCRαβ/CD19-деплеции. В случаях использования гаплоидентичного или неродственного совместимого донора у 18 пациентов применяли режим TCRαβ/CD19-деплеции периферических стволовых клеток (ПСК) в комбинации с иммуноглобулином анти-Т-лимфоцитарным (атгам) в дни –5, –4 (25 мг/кг), ритуксимабом в день –1 (100 мг/м²) и абатацептом в дни –1, +7, +14, +28 (10 мг/кг). В случаях недоступности TCRαβ/CD19-деплеции пациенты ($n = 4$) получали циклофосфамид в дни +3, +4 (50 мг/кг), такролимус и микофенолата мофетил.

Ретроспективную оценку токсичности терапии проводили на основании записей в медицинской документации пациента с использованием критериев нежелательных явлений СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5 (2017).

Оценку статуса основного заболевания и количественный анализ химеризма методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполняли на +30-й день аллотПГСК, далее каждые 3 мес в течение первого года наблюдения. Первичное неприживание трансплантата согласно критериям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) определяли

как уровень гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $<80 \text{ г/л}$ к +28 дню алло-ТГСК [15]. В качестве полного донорского химеризма принимали количество клеток реципиента в аспирате

Таблица 2. Характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом на момент выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 2. Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Характеристика Characteristic	Тотальное облучение тела ($n = 12$; 54,5 %), n (%) Total body irradiation ($n = 12$; 54,5 %), n (%)	Высокодозная химиотерапия ($n = 10$; 45,5 %), n (%) High-dose chemotherapy ($n = 10$; 45,5 %), n (%)
Пол: Gender:		
мужской male	9 (75)	5 (50)
женский female	3 (25)	5 (50)
Возраст, лет: Age, years:		
<10	8 (66,7)	3 (30)
>10	4 (33,3)	7 (70)
Диагноз: Diagnosis:		
острый В-лимфобластный лейкоз acute B-lymphoblastic leukemia	7 (58,4)	10 (100)
острый Т-лимфобластный лейкоз acute T-lymphoblastic leukemia	4 (33,3)	0
миелоидный + Т-лимфобластный лейкоз myeloid + T-lymphoblastic leukemia	1 (8,3)	0
Статус заболевания: Disease status:		
1-я ремиссия 1 st remission	2 (16,6)	2 (20)
2-я ремиссия 2 nd remission	7 (58,4)	4 (40)
более чем 2-я ремиссия more than 2 nd remission	3 (25)	4 (40)
Статус ремиссии: Remission status:		
МОБ-отрицательная MRD-negative	12 (100)	8 (80)
МОБ-положительная MRD-positive	0	2 (20)
Поражение центральной нервной системы: Central nervous system involvement:		
есть yes	5 (41,6)	2 (20)
нет no	7 (58,4)	8 (80)

Характеристика Characteristic	Тотальное облучение тела ($n = 12$; 54,5 %), n (%) Total body irradiation ($n = 12$; 54,5 %), n (%)	Высокодозная химиотерапия ($n = 10$; 45,5 %), n (%) High-dose chemotherapy ($n = 10$; 45,5 %), n (%)
Режим кондиционирования: Conditioning regimen:		
тотальное облучение тела/тиотепа/флударабин total body irradiation/thiotepa/fludarabine	10 (83,4)	0
тотальное облучение тела/мелфалан/флударабин total body irradiation/melphalan/fludarabine	2 (16,6)	0
треосульфат/тиотепа/флударабин treosulfan/thiotepa/fludarabine	0	5 (50)
треосульфат/мелфалан/флударабин treosulfan/melphalan/fludarabine	0	2 (20)
мелфалан/тиотепа/флударабин melphalan/thiotepa/fludarabine	0	3 (30)
Тип донора: Donor type:		
гаплоидентичный haploidentical	10 (83,4)	9 (90)
полностью совместимый родственник matched related	1 (8,3)	1 (10)
совместимый неродственный matched unrelated	1 (8,3)	0
Источник стволовых клеток: Stem cell source:		
периферические стволовые клетки peripheral stem cells	9 (75)	9 (90)
костный мозг bone marrow	3 (25)	1 (10)
Профилактика РТПХ: GVHD prevention:		
TCRaβ-деплеция/атгам/ритуксимаб/абатацепт TCRaβ-depletion/atgam/rituximab/abatacept	9 (75)	7 (70)
атгам/циклоспорин/микофенолата мофетил atgam/cyclosporine/mycophenolate mofetil	0	1 (10)
циклофосфамид/такролимус/микофенолата мофетил cyclophosphamide/tacrolimus/mycophenolate mofetil	3 (25)	2 (20)

Примечание. МОБ – минимальная остаточная болезнь; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

Note. MRD – minimal residual disease; GVHD – graft-versus-host disease.

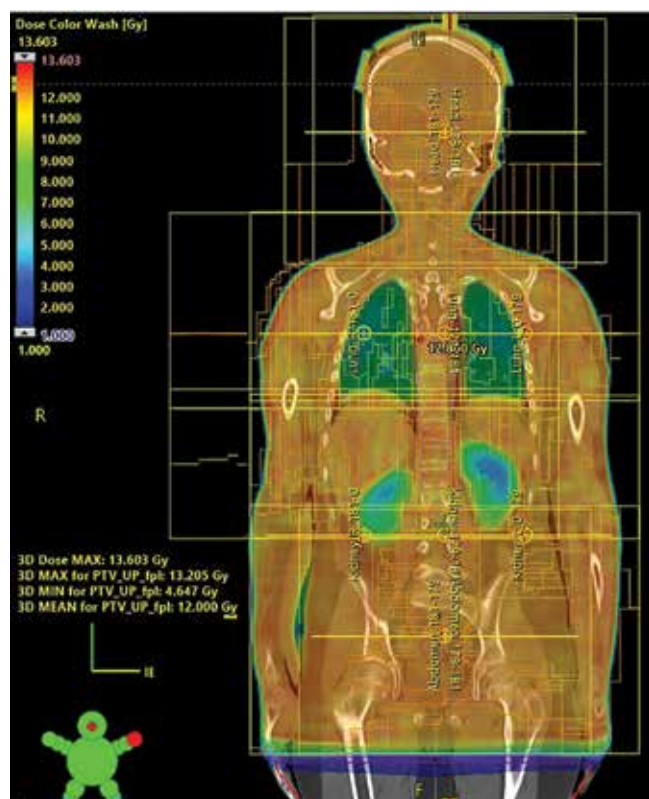


Рис. 2. Распределение дозы при тотальном облучении тела

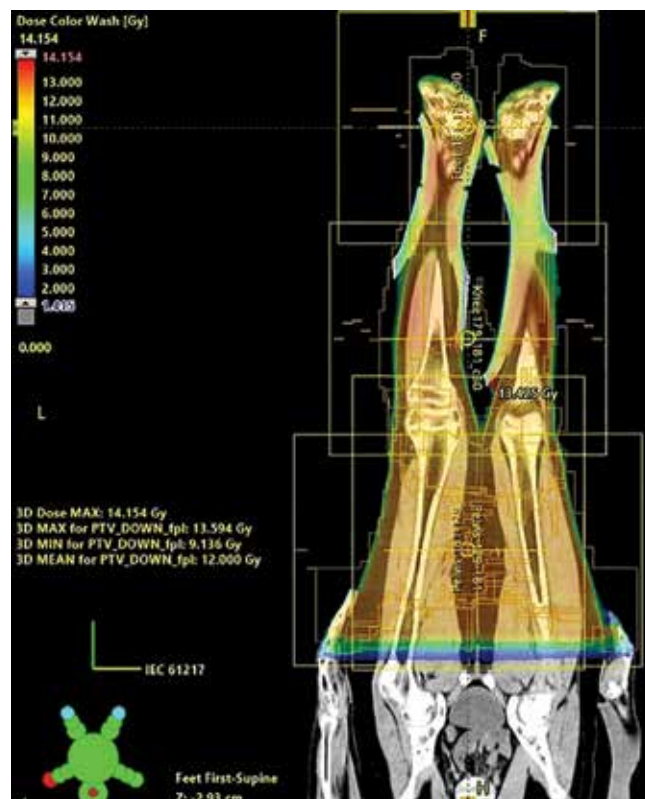
Fig. 2. Dose distribution for total body irradiation

костного мозга менее 2 %. Эффективность ВДХТ с алло-ТГСК оценивали на основании данных ОВ и БСВ. Показатель БСВ рассчитывали от момента проведения алло-ТГСК до возникновения рецидива заболевания или смерти вне зависимости от причинного фактора.

Определение инициального статуса цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и последующий мониторинг включали выявление ДНК ЦМВ в биологическом материале пациентов методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс» на приборе (амплификаторе) Rotor-Gene. Верификацию реактивации ЦМВ проводили на основании клинических данных и детекции вируса методом ПЦР. Статистическую обработку данных выполняли в программе Prism 8.2.1. Для оценки ОВ и БСВ использовали метод Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

За анализируемый период времени алло-ТГСК была выполнена 22 пациентам. Медиана возраста на момент терапии составила 8 лет (от 23 мес до 17 лет 11 мес), средний возраст — 10 лет. Основным диагнозом у 17 (77,3 %) детей был острый В-лимфобластный лейкоз, включая 2 (12 %) с мутацией *BCR-ABL*, у 4 (18,2 %) — острый Т-лимфобластный лейкоз, у 1 (4,5 %) — смешанноклеточный лейкоз (миелоидный + Т-лимфобластный). Поражение центральной нервной системы на момент диагностики рецидива заболевания имело



место у 7 (33,3 %) пациентов. МОБ-отрицательная ремиссия к этапу алло-ТГСК была достигнута у 20 (90 %) пациентов, МОБ-положительная (сохранение химерного гена) — у 2 (10 %). На основе ТОТ кондиционирование получили 12 (54,5 %) детей, 5 (41,6 %) из них с поражением центральной нервной системы. Медиана возраста на момент проведения ТОТ составила 8,5 (5–12) года. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

В группе пациентов, получивших комбинированное кондиционирование, у 10 (83,4 %) был использован режим ТОТ/тиотепа/флударабин, у 2 (16,6 %) — ТОТ/мелфалан/флударабин. Использование ВДХТ без ТОТ в качестве кондиционирования перед алло-ТГСК имело место у 10 пациентов, из них у 8 (80 %) — в режиме треосульфан (или мелфалан)/тиотепа/флударабин, у 2 (20 %) — треосульфан/мелфалан/флударабин. В качестве донора аллогенных стволовых клеток крови был использован гаплоидентичный родственный донор в 19 (86,4 %) случаях, полностью совместимый родственный и неродственный донор — в 2 (9 %) и 1 (4,6 %) случае соответственно.

Всем пациентам лучевая терапия была проведена в запланированном объеме. Дозиметрические планы ТОТ удовлетворяли требованиям покрытия мишени, однако добиться полного соответствия допустимым значениям лучевой нагрузки на критические органы у всех пациентов не удалось. У части пациентов объем легких, получающих дозу 8 Гр, превышал допустимые

Таблица 3. Покрывание мишени и нагрузка на критические органы
Table 3. Target coverage and loads on critical organs

Объем Volume	Параметр Parameter	Значение Value	Приемлемое значении Acceptable value
Планиру- емый объем мишени Planning target volume	$D_{mean}^*, \text{Гр}$ D_{mean}^*, Gy	$12,00 \pm 0,03$	$12 \pm 5 \%$
	$D_{min}^*, \text{Гр}$ D_{min}^*, Gy	$7,30 \pm 2,35$	$>11,4$
	$D_{max}^*, \text{Гр}$ D_{max}^*, Gy	$13,36 \pm 0,42$	$<13,0$
	$D_{95\%}^*, \text{Гр}$ $D_{95\%}^*, \text{Gy}$	$11,37 \pm 0,15$	$>11,4$
	$D_{5\%}^*, \text{Гр}$ $D_{5\%}^*, \text{Gy}$	$12,41 \pm 0,17$	$<13,0$
Ребра Ribs	$D_{95\%}^*, \text{Гр}$ $D_{95\%}^*, \text{Gy}$	$10,48 \pm 0,41$	$>10,0$
	$D_{90\%}^*, \text{Гр}$ $D_{90\%}^*, \text{Gy}$	$10,75 \pm 0,37$	$>10,0$
Легкие Lungs	$D_{99\%}^*, \text{Гр}$ $D_{99\%}^*, \text{Gy}$	$5,34 \pm 2,34$	$>6,0$
	$V_6, \%$	$90,60 \pm 9,04$	>90
	$V_8, \%$	$47,30 \pm 22,46$	<40
Почки Kidneys	$D_{mean}^*, \text{Гр}$ D_{mean}^*, Gy	$7,65 \pm 0,97$	—

Примечание. D_{mean} — средняя доза; D_{min} — минимальная доза; D_{max} — максимальная доза; $D_{99\%}$, $D_{95\%}$, $D_{90\%}$ и $D_{5\%}$ — доза, которую получает 99, 95, 90 и 5 % мишени/органа соответственно; V_6 и V_8 — объем органа, получающий дозу 6 и 8 Гр соответственно.

Note. D_{mean} — average dose; D_{min} — minimum dose; D_{max} — maximum dose; $D_{99\%}$, $D_{95\%}$, $D_{90\%}$ and $D_{5\%}$ are the dose received by 99, 95, 90 and 5 % of the target/organ, respectively; V_6 and V_8 are the organ volume receiving a dose of 6 and 8 Gy, respectively.

значения на 25 %. В табл. 3 представлены данные по охвату целевого объема и нагрузке на критические органы по сравнению с приемлемыми значениями.

В большинстве случаев сложный план облучения насчитывал до 9 изоцентров и одну зону стыковки на уровне верхней трети бедра.

Средняя длительность каждого сеанса облучения составляла около 1,5 ч. На рис. 2 представлено типичное распределение дозы при ТОТ.

В зависимости от используемого источника стволовых клеток медиана CD34⁺ на 1 кг массы тела реципиента составила 10,85 (5–16,17) и 4,6 (3,53–5,66) × 10⁶/кг массы тела при использовании ПСК и клеток костного мозга соответственно.

Профилактика РТПХ включала комбинированную иммуносупрессивную терапию, варьировала в зависимости от типа донора и источника стволовых клеток (см. табл. 2). В группе ТОТ в большинстве случаев ($n = 9$; 75 %) использовали режим атгам/ритуксимаб/абатацепт в сочетании с ТСРаβ-деплецией ПСК,

Таблица 4. Оценка посттрансплантационного периода в группах тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии
Table 4. Post-transplantation period in total body irradiation and high-dose chemotherapy groups

Осложнение Complication	Тотальное облучение тела ($n = 12$; 54,5 %, n (%)) Total body irradiation ($n = 12$; 54,5 %, n (%))	Высокодоз- ная химиоте- рапия ($n = 10$; 45,5 %, n (%)) High-dose chemotherapy ($n = 10$; 45,5 %, n (%))
Инфекционные осложнения: Infectious complications: катетер-ассоциированная инфекция кровотока catheter-associated bloodstream infection энтероколит enterocolitis пневмония pneumonia инфекция мягких тканей soft tissue infection фебрильная нейтропения febrile neutropenia инфекция мочевыводя- щих путей urinary tract infection	1 (8,3) 9 (75) 0 0 4 (33,4) 1 (8,3)	1 (10) 9 (90) 4 (40) 1 (10) 0 1 (10)
Мукозит: Mucositis: I–II степеней I–II degrees III–IV степеней III–IV degrees	7 (58,4) 1 (8,3)	6 (60) 2 (20)
Статус ремиссии после алло-ТГСК: Remission status after allo- HSCT: МОБ-отрицательная MRD-negative МОБ-положительная MRD-positive	12 (100) 0	9 (90) 1 (10)
РТПХ: GVHD: острая acute хроническая chronic	5 (41,6) 0	5 (50) 1 (10)
Рецидив после алло-ТГСК: Relapse after allo-HSCT: костный мозг bone marrow центральная нервная система central nervous system комбинированный combined ранний early поздний late	1 (8,3) 0 1 (8,3) 1 (8,3) 1 (8,3)	1 (10) 0 1 (10) 2 (20) 0

Окончание табл. 4
End of table 4

Осложнение Complication	Тотальное облучение тела (<i>n</i> = 12; 54,5 %, <i>n</i> (%)) Total body irradiation (<i>n</i> = 12; 54,5 %, <i>n</i> (%))	Высокодозная химиотерапия (<i>n</i> = 10; 45,5 %, <i>n</i> (%)) High-dose chemotherapy (<i>n</i> = 10; 45,5 %, <i>n</i> (%))
Смерть после алло-ТГСК: Death after allo-HSCT:		
менее чем через 30 сут before +30 day	0	1 (10)
более чем через 30 сут after +30 day	4 (33,3)	5 (50)
всего total	4 (33,3)	6 (60)

Примечание. Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; MRD — minimal residual disease; GVHD — graft-versus-host disease.

в 3 (25 %) — циклофосфамид/такролимус/микофенолата мофетил. В группе ВДХТ профилактика РТПХ выполнялась с TCRαβ-деплецией ПСК в комбинации с атгамом/ритуксимабом/абатацептом в 7 (70 %) случаях, с циклофосфамидом/такролимусом/микофенолата мофетил — в 2 (20 %), с атгамом/циклоспорином/микофенолата мофетил — в 1 (10 %).

Частота развития лекарственно-индуцированного стоматита составила 66,7 % в группе ТОТ и 80 % в группе ВДХТ, при этом у большей части пациентов имели место I–II степени тяжести. Другими проявлениями токсичности в период кондиционирования были конституциональная токсичность (13,6 % против 10,0 % соответственно), нейротоксичность (10,0 % в группе ТОТ), токсический гепатит I степени тяжести (8,3 % в группе ТОТ). Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта I–III степени зарегистрированы у 83,4 % пациентов группы ТОТ и у 80,0 % пациентов группы ВДХТ. Проявления дерматологической токсичности I–II степеней имели место только у пациентов группы ВДХТ с частотой 30,0 %.

В посттрансплантационном периоде на фоне постцитостатической аплазии кроветворения у 100 % пациентов имело место развитие инфекционных осложнений. Распределение в зависимости от типа инфекции представлено в табл. 4. Наиболее частыми из них в группах ТОТ и ВДХТ были энтероколит (75 и 90 %), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (8,3 и 10,0 %), инфекция мочевыводящих путей (8,3 и 10,0 %). В 20 случаях был верифицирован возбудитель инфекции, при этом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры (55 %) с доминированием *Kleb-*

siella pneumoniae. Частота реактивации ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде была равнозначной в обеих группах, составляя 25 %. Наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния потребовалось 3 (25 %) пациентам группы ТОТ и 4 (40 %) больным группы ВДХТ.

Медиана времени до восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов в группах ТОТ и ВДХТ составила 15 (9–20) и 20,5 (9–32) сут соответственно. В раннем посттрансплантационном периоде (до 30 сут после алло-ТГСК) имел место 1 летальный исход в группе ВДХТ, обусловленный тяжелыми инфекционными осложнениями. К 30-му дню алло-ТГСК у всех пациентов определялся полный донорский химеризм, недостаточности трансплантата не зарегистрировано. Частота развития острой РТПХ составила 41,6 % в группе ТОТ и 50 % в группе ВДХТ, являясь равнозначной, при этом в обеих группах в большинстве случаев имела место острая РТПХ кожи (60 %). Проявления хронической РТПХ зарегистрированы у 1 (10 %) пациента группы ВДХТ, которому была проведена трансплантация от гаплоидентичного донора. Показатели летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, до 100-го дня составили 8,3 и 30 % в группах ТОТ и ВДХТ соответственно ($p = 0,151$) (рис. 3, см. табл. 4).

Рецидивы основного заболевания зарегистрированы у 16,6 и 20,0 % пациентов групп ТОТ и ВДХТ соответственно, при этом в группе ВДХТ оба рецидива были ранними (см. табл. 4). Медиана периода наблюдения за пациентами в обеих группах после проведения алло-ТГСК составила 24,2 мес (от 11 дней до 48 мес). ОВ и БСВ составила $66 \pm 13,6$ и $36 \pm 16,1$ % в группах ТОТ и ВДХТ соответственно ($p = 0,122$) (рис. 4).

Обсуждение

Вопросы выбора режимов кондиционирования при алло-ТГСК у детей с онкологическими заболеваниями сохраняют свою высокую актуальность, являясь

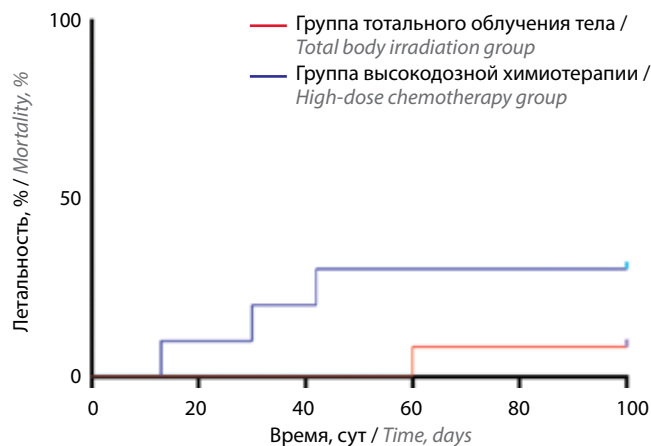


Рис. 3. Показатели летальности, ассоциированной с трансплантацией, в группах тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии
Fig. 3. Transplant-associated mortality rates in the total body irradiation and high-dose chemotherapy groups

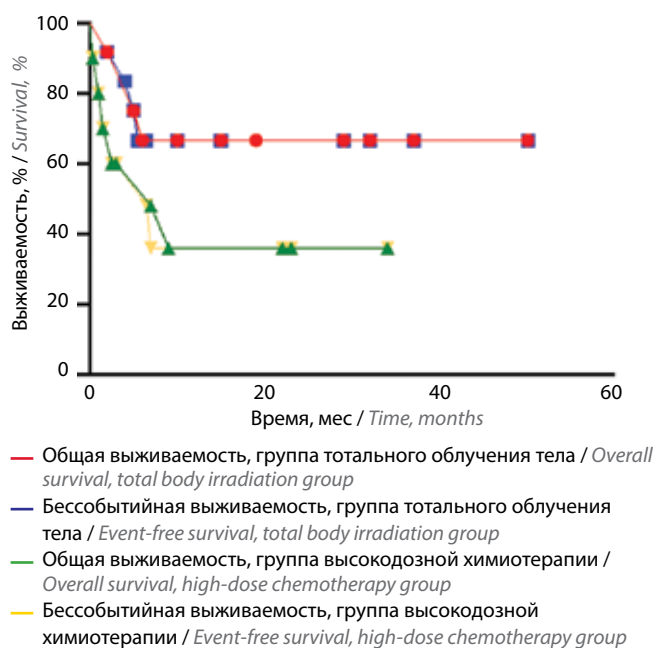


Рис. 4. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов групп тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии
Fig. 4. Overall and event-free survival in the total body irradiation and high-dose chemotherapy groups

значимым фактором, определяющим эффективность и токсичность проводимой терапии. На сегодняшний день проведено и опубликовано большое количество международных мультицентровых рандомизированных исследований, посвященных оценке метода ТОТ, включенного в режимы кондиционирования при проведении алло-ТГСК у детей, в сравнении с режимами кондиционирования, в основе которых лежит ВДХТ [9–11, 13, 15, 17].

Одним из крупнейших было исследование III фазы FORUM (2020 г.), в котором продемонстрировано значимое снижение риска рецидива заболевания и летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, в группе пациентов, получавших ТОТ [10]. При этом известные факторы риска развития посттрансплантационного рецидива заболевания [4, 10, 18], такие как возраст на момент алло-ТГСК, фенотип лейкоза, молекулярные aberrации, локализация рецидива, статус МОБ, тип донора и источник стволовых клеток, не продемонстрировали значимого влияния на исход. В результате выполненного многофакторного анализа данных определено достоверное влияние только статуса ремиссии заболевания (ПР1 против $\geq$ ПР2) на момент алло-ТГСК и режима кондиционирования на показатели ОВ и БСВ. Отсутствие влияния МОБ на БСВ в данном исследовании авторы объясняют стремлением к редукции МОБ до 10^{-3} различными лекарственными методами с использованием иммуно-/химио-/таргетной терапии, что определило благоприятный МОБ-профиль пациентов на момент проводимой алло-ТГСК [10].

J. Styczynski и соавт. в меньшем по численности когорт исследовании также указывают на преимуще-

ства комбинированного режима кондиционирования с включением ТОТ в аспектах повышения показателей ОВ, БСВ, а также безрецидивной выживаемости без РТПХ и снижения рисков рецидива заболевания. Авторы также акцентируют внимание на влияние только 2 достоверных факторов на вышеуказанные показатели — статус ремиссии (ПР1) заболевания и режим кондиционирования. Важным аспектом проведенного исследования является анализ выживаемости в ремиссии основного заболевания с отсутствием признаков тяжелой РТПХ, что в первую очередь определяет качество жизни излеченных пациентов с ОЛЛ [9]. Тем не менее неоспорима ассоциация нетяжелой острой РТПХ с эффектом «трансплантат против лейкоза» и снижением частоты рецидива заболевания [10, 19–21].

В проведенном нами когортном исследовании, несмотря на отсутствие достоверности, мы получили различия по показателям летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, 2-летней ОВ и БСВ, при этом выживаемость была выше у пациентов группы ТОТ. Следует отметить тенденцию к снижению частоты токсических реакций при использовании ТОТ-содержащих режимов кондиционирования, однако значимых различий по количеству инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде нами не выявлено. В задачи нашего исследования не входила сравнительная оценка частоты, тяжести и факторов риска развития РТПХ, рецидивов заболевания, что в первую очередь обусловлено малочисленностью анализируемых групп. Медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде составила 24,2 мес. За указанный период клинически значимых проявлений отсроченной токсичности со стороны различных органов и систем не зарегистрировано. Тем не менее для получения достоверных данных необходим более длительный период наблюдения.

Отрицательной стороной ТОТ у пациентов детского возраста являются риски развития отдаленных осложнений, таких как утрата фертильности, эндокринные нарушения, задержка роста, а также возникновение вторичных опухолей [9]. Лимитирующим фактором для полноценной оценки отдаленной токсичности ТОТ в большинстве исследований является относительно непродолжительная медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде [9, 10]. Тем не менее увеличение ОВ на 10–20 % в группе пациентов, получивших ТОТ, нивелирует ожидаемую отдаленную токсичность, и авторы предполагают, что междисциплинарный подход и оптимизация сопроводительной терапии позволят эффективно профилировать и лечить возможные ТОТ-ассоциированные осложнения [9, 10]. Один из ключевых компонентов снижения токсичности ТОТ — планирование лучевой терапии с использованием безопасных методов облучения, позволяющих адекватно снижать лучевую нагрузку на органы риска.

В проводимых экспериментальных исследованиях было показано снижение токсичности лечения при фракционировании дозы облучения [22, 23]. Так, в рандомизированном исследовании E.D. Thomas продемонстрировано преимущество фракционированного ТОТ в режиме 6 фракций по 2 Гр (суммарная доза 12 Гр) перед однократным ТОТ в дозе 10 Гр при лечении острого миелобластного лейкоза по показателю БСВ [24].

Большинство методов ТОТ соответствует рекомендациям ЕВМТ [25], согласно которым гомогенность дозы оценивается в нескольких точках по средней линии тела, а доза на легкое учитывается в точке, являющейся репрезентативной для более чем 50 % объема легких. Применение конвенциональных методов лучевой терапии для ТОТ не позволяет обеспечить высокую гомогенность дозы, а также снизить лучевую нагрузку на органы риска [26, 27].

Появление современных методов инверсного планирования лучевой терапии, таких как томотерапия и объемно-модулированная ротационная лучевая терапия (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT), позволило обеспечить высокую гомогенность дозы и снижение лучевой нагрузки на органы риска при фракционированном ТОТ [16, 28, 29]. Переход от конвенциональных методов к конформному облучению при подведении более высокой суммарной дозы позволяет значительно уменьшить лучевые нагрузки на критические органы, таким образом снижая риски поздних постлучевых осложнений. Одним из главных вопросов при переходе от крупнопольного ТОТ к методам последовательного облучения, таким как томотерапия и VMAT, является адекватность облучения объема циркулирующей крови. При последовательном перемещении зоны облучения вдоль тела кровь, протекающая через данную область, получает не всю отпускаемую дозу. Оценка влияния данного феномена на эффективность лечения была проведена в исследовании J.A. Molloy [30]. Автором построены математические перфузионные и радиобиологические модели ТОТ с применением томотерапии. Было показано, что при длительности сеанса облучения 20 мин гетерогенность поглощенной кровью дозы не превышает 10 %, а при длительности сеанса облучения >20 мин гетерогенность становится пренебрежимо малой [30]. В случае ТОТ с применением VMAT время непосредственно облучения превышает 20 мин, в связи с чем допустимо не учитывать циркуляцию крови.

При освоении метода ТОТ с применением VMAT мы опирались на опыт как зарубежных авторов [31], так и коллег из НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, опубликовавших результаты исследования по сравнению дозиметрических планов ТОТ на линейном ускорителе

с применением VMAT и томотерапии [16]. По данным авторов, планы ТОТ на линейном ускорителе соответствовали требованиям, предъявляемым к планам ТОТ с применением томотерапии [16]. Безусловно, томотерапия более оптимальна для ТОТ, поскольку обеспечивает более гомогенное покрытие мишени, не требует стыковок между областями облучения, как при лечении на линейном ускорителе, кроме того, сеанс облучения занимает меньше времени, что у детей раннего возраста сопряжено с меньшей протяженностью медикаментозной седации. Однако в связи с отсутствием установок для томотерапии в Санкт-Петербурге нам потребовалось освоить метод ТОТ на линейном ускорителе.

Анализ планов ТОТ, подготовленных в нашем отделении, показал трудности в покрытии дозой легких с соблюдением требования по объему $V_8 < 40\%$. У первых пациентов обеспечить соблюдение данного параметра удавалось не всегда. После установки последней версии программного обеспечения планирование лучевой терапии стало доступным при использовании оптимизированных алгоритмов модуляции дозы, что дало возможность соблюдать требования по нагрузкам на легкие.

По нашему опыту, проведение ТОТ с использованием VMAT является ресурсоемким видом лечения, для которого требуется большое количество времени как на дозиметрический расчет плана облучения, так и на реализацию сеансов лучевой терапии, что вносит определенные сложности в работу отделения лучевой терапии. Важная составляющая — необходимость наличия резервного оборудования для проведения ТОТ, поскольку технические неисправности линейного ускорителя после инициации сеансов ТОТ ставят под угрозу успешность и эффективность всей процедуры кондиционирования перед алло-ТГСК. Следует отметить необходимость постоянной тесной работы высококвалифицированной междисциплинарной команды специалистов (врачей-радиотерапевтов, детских онкологов, физиков, операторов линейного ускорителя) в целях получения эффективных результатов комплексного лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Заключение

Режимы кондиционирования с включением ТОТ у пациентов с ОЛЛ группы высокого риска демонстрируют удовлетворительную переносимость, низкую частоту ранней и отсроченной токсичности, лучшие показатели ОВ и БСВ. Выполнимость метода в условиях клиник Санкт-Петербурга позволяет рекомендовать его в качестве рутинной практики с учетом клинических показаний.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2938–48. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636
- Pulsipher M.A., Peters C., Pui C.H. High risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1):S137–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10
- Schrauder A., Reiter A., Gadner H. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5742–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2679
- Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C. et al. Chemotherapy *versus* allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366(9486):635–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66998-X
- Chinnabhandear V., Tran S., Sutton R. et al. Addition of thiopeta to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(11):2068–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.028
- Cornelia E., Günter H., Karlheinz S. et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2736–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5680
- The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Eds.: E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty et al. Cham (CH): Springer, 2019.
- Boztug H., Zecca M., Sykora K.W. et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94(2):297–306. DOI: 10.1007/s00277-014-2196-8
- Styczynski J., Debski R., Czyzewski K. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: better transplant outcomes after total body irradiation-based conditioning. *In vivo* 2021;35(6):3315–20. DOI: 10.21873/in vivo.12627
- Peters C., Dalle J.H., Locatelli F. et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 2020;39(4):295–308. DOI: 10.1200/JCO.20.02529
- Hoeben B.A., Wong J., Fog L.S. et al. Total body irradiation in haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: review of the literature and future directions. *Front Pediatr* 2021;9:774348. DOI: 10.3389/fped.2021.774348
- Yalcin K., Pehlivan B., Celen S. et al. Comparison of total body irradiation-based *versus* chemotherapy-based conditionings for early complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with ALL. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(7):266–70. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002055
- Gupta T., Kannan S., Dantkale V., Laskar S. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4(1):17–29. DOI: 10.5144/1658-3876.2011.17
- Friend B.D., Bailey-Olson M., Melton A. et al. The impact of total body irradiation-based regimens on outcomes in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28079. DOI: 10.1002/pbc.28079
- Balduzzi A., Buechner J., Iversen M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in the youngest: haematopoietic stem cell transplantation and beyond. *Front Pediatr* 2022;10:807992. DOI: 10.3389/fped.2022.807992
- Логинова А.А., Кобызева Д.А., Товмасын Д.А. и др. Сравнение методов тотального облучения тела с использованием Томо-Терапу и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе Elekta: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(4):49–57. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57
- Loginova A.A., Kobyzeva D.A., Tovmasyan D.A. et al. Comparison of total body irradiation using TomoTherapy and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(4):49–57. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57
- Willasch A.M., Peters C., Sedlacek P. et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – a multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(8):1540–51. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0
- McNeer J.L., Devidas M., Dai Y. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019;37(10):780–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00884
- Bader P., Salzmann-Manrique E., Balduzzi A. et al. More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv* 2019;3(21):3393–405. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000449
- Eckert C., Henze G., Seeger K. et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2736–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5680
- Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A. et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123(13):2017–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534297
- Travis E.L. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(3):345–7. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90145-5
- Vegesna V., Withers H.R., Thames H.D.Jr, Mason K. Multifraction radiation response of mouse lung. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1985;47(4):413–22.
- Thomas E.D. Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(5):1285–8. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90245-f
- Sanchez-Doblado F., Quast U., Arrans R. et al. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. Report of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Sevilla, 1995.
- Bölling T., Kreuziger D.C., Ernst I. et al. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlenther Onkol* 2011;187(5):311–5. DOI: 10.1007/s00066-011-2190-1
- Ricardi U., Filippi A.R., Biasin E. et al. Late toxicity in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation with TBI-containing conditioning regimens for hematological malignancies. *Strahlenther Onkol* 2009;185(Suppl 2):17–20. DOI: 10.1007/s00066-009-1008-x
- Tas B., Durmus I.F., Okumus A., Uzel O.E. Dosimetric evaluation of total body irradiation (TBI) treatment by volumetric modulated arc therapy (VMAT) on the couch. *Biophys Biochem* 2017;1(1):103. DOI: 10.15744/2576-7623.1.103
- Kron T., Yartsev S., Mackie T. Verification dosimetry during treatment for helical tomotherapy using radiographic film. *Australas Phys Eng Sci Med* 2005;28(4):232–7. DOI: 10.1007/BF03178723
- Molloy J.A. Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: Implications for sequential methods of total body irradiation. *Med Phys* 2010;37(11):5568–78. DOI: 10.1118/1.3495816
- Tas B., Durmus I.F., Okumus A. et al. Total-body irradiation using linac-based volumetric modulated arc therapy: Its clinical accuracy, feasibility and reliability. *Radiother Oncol* 2018;129(3):527–33. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.005

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

А.В. Михайлов: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.А. Русина: написание текста статьи, анализ полученных данных;

А.Ю. Смирнова: редактирование статьи, анализ полученных данных;

Н.А. Воробьев, Н.А. Катаев, А.В. Кубасов: сбор данных, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: study design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, article writing, list of references preparation;

A.V. Mikhailov: data collection, analysis of the data obtained, article writing;

M.A. Rusina: article writing, analysis of the data obtained;

A.Yu. Smirnova: article editing, analysis of the data obtained;

N.A. Vorob'ov, N.A. Kataev, A.V. Kubasov: data collection, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.В. Михайлов / A.V. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>

М.А. Русина / M.A. Rusina: <https://orcid.org/0000-0001-5577-8950>

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

Н.А. Воробьев / N.A. Vorob'ov: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>

Н.А. Катаев / N.A. Kataev: <https://orcid.org/0000-0003-2757-2802>

А.В. Кубасов / A.V. Kubasov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-6703>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» 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 V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-138-157



Для цитирования: Бабичева Л.Г. Обзор I конференции «Диагностика и лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Уверенное настоящее – без страха в будущее». Онкогематология 2022;17(4):138–57. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-138-157

For citation: Babicheva L.G. Review of the 1st Conference “Diagnosis and treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection. Confident in the present – without fear in the future”. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):138–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-138-157

Обзор I конференции «Диагностика и лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Уверенное настоящее – без страха в будущее»

19–20 мая 2022 г., Москва

19–20 мая 2022 г. в г. Москве состоялась конференция «Диагностика и лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Уверенное настоящее – без страха в будущее», организованная Московским клиническим научно-практическим центром им. А.С. Логинова ДЗМ при сотрудничестве с Московским городским центром профилактики и борьбы со СПИДом и Ассоциацией врачей-гематологов. Это первое в своем роде междисциплинарное мероприятие, которое было посвящено двум социально значимым проблемам – инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и возникающим на фоне иммунодефицита онкологическим и гематологическим заболеваниям.

Ведущие Российские спикеры поделились своим опытом ведения ВИЧ-инфицированных пациентов. Эксперты различных специальностей (инфекционисты, гематологи, онкологи, иммунологи, психотерапевты, эпидемиологи, морфологи) в составе мультидисциплинарной бригады поделились своими алгоритмами профилактики, ранней диагностики, лечения крайне тяжелой категории пациентов. Именно такой подход позволил достичь снижения абсолютной летальности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, одной из основных причин которой являются ВИЧ-ассоциированные злокачественные новообразования (ЗНО). Успехи обусловлены тесным сотрудничеством с центрами профилактики и борьбы с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Только благодаря совместной работе удастся контролировать как ВИЧ-инфекцию, так и тяжелые сопутствующие заболевания, развивающиеся на фоне иммунодефицита.

За последние десятилетия наблюдается стабильный рост числа ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет говорить об эпидемии данной инфекции не только в нашей стране, но и во всем мире. ВИЧ-инфицированные пациенты подвергаются повышенному риску развития рака по сравнению с населением в целом. Фактически начало эпидемии СПИДа было ознаменовано увеличением заболеваемости редким ЗНО – саркомой Капоши в 1981 г. В 1982 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США предложили понятие определяющих СПИД заболеваний, таких как саркома Капоши и первичная лимфома центральной нервной системы. Последующие пересмотры определения СПИДа привели к добавлению неходжкинских лимфом (НХЛ), не ограниченных центральной нервной системой, и инвазивного рака шейки матки.

В дополнение к упомянутым ЗНО, определяющим СПИД, пациенты, инфицированные ВИЧ, также подвергаются повышенному риску развития некоторых

видов рака, не определяющих СПИД. При анализе крупных реестров исследований выявлено увеличение частоты развития многих ЗНО, включая лимфому Ходжкина (ЛХ), инвазивную карциному анального канала, множественную миелому, лейкоз, рак легкого, а также ЗНО полости рта, губы, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, гортани, сердца, вульвы, влагалища. Было обнаружено, что опухоли почек и мягких тканей (например, лейомиосаркома у детей) также чаще выявляются у пациентов, инфицированных ВИЧ. Однако, в отличие от ЗНО, определяющих СПИД, ассоциация многих из этих не определяющих СПИД видов рака с иммунодефицитом не установлена. Вероятно, задействованы другие онкогенные механизмы, включая смешанные эпидемиологические ассоциации (например, курение) или вирусные коинфекции (вирус папилломы человека (ВПЧ), герпес).

С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) заболеваемость и смертность,

связанные с ВИЧ-инфекцией, резко снизились. В результате восстановления иммунитета, обеспечиваемого эффективной комбинированной антиретровирусной терапией, изменился также эпидемиологический и клинический профиль онкологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции. Сообщалось о значительном снижении частоты развития некоторых определяющих СПИД видов рака, таких как, например, саркома Капоши.

С другой стороны, поскольку пациенты в настоящее время живут дольше с хронической ВИЧ-инфекцией и имеют меньше оппортунистических инфекций в эпоху ВААРТ, ЗНО в этой популяции становятся все более заметной причиной смерти на поздних стадиях СПИДа. Достижения в области химиотерапии, а также применение антиретровирусных препаратов и протоколов поддерживающей терапии позволяют проводить адекватное противоопухолевое лечение по сравнению с эрой до ВААРТ.

Модераторы открытия конференции отметили, что именно в этом современном развивающемся клиническом контексте следует рассматривать эпидемиологию, патогенез, клинические особенности и лечение ВИЧ-ассоциированных ЗНО.

Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в России

Первый доклад профессора **Алексея Израилевича Мазуса** абсолютно логично был посвящен актуальным вопросам ВИЧ-инфекции в России. По данным за 2021 г., в России на 100 тыс. населения в среднем приходится 528,8 случая заражения ВИЧ. По данным формы федерального статистического наблюдения № 61, наибольший уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2021 г. зарегистрирован в Уральском и Сибирском федеральных округах, наименьшая заболеваемость отмечена в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах (рис. 1).

Практически во всех развитых странах статистика формируется при низком и крайне низком охвате населения тестированием на ВИЧ, результатом чего становится позднее выявление ВИЧ-инфекции в странах Евросоюза — в каждом 2-м случае фиксируют позднюю стадию развития заболевания. На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции ситуация усугубилась тем, что охват обследованием в Европе снизился вдвое. В России же при охвате 29,4 % в 2019 г. в 2020 г. удалось добиться уровня 24,6 %. По данным регистра России, число новых случаев ВИЧ-инфекции существенно снижается (рис. 2).

Пройден долгий, достаточно непростой, но осмысленный и результативный путь. Его главный макро-результат в том, что удалось переломить устойчивую отрицательную тенденцию последних 10–15 лет по активному распространению ВИЧ. Число пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции значительно сократилось во многом благодаря содержательным долгосрочным профилактическим кампаниям, реализуемым в унисон на федеральном и региональном уровнях. Решающим образом практически до минимальных значений удалось снизить число новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей. В последние годы в разы увеличилось число тех, кто начал получать ВААРТ, идет мощная работа по совершенствованию ее качества в рамках современных возможностей. В настоящее время получают лечение 80 % больных, к концу этого года данный показатель достигнет 84 % пациентов, состоящих на учете (рис. 3).

Спектр оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов весьма разнообразен, и если в их структуре ЗНО составляют 2 %, то среди причин летальных исходов доля ЗНО значимо выше и составляет уже 5 % (рис. 4).

В завершение доклада Алексей Израилевич подчеркнул, что, конечно, горизонт задач широкий, и многое предстоит сделать: приоритетом остается

■ Центральный федеральный округ (ЦФО) 350,7 / Central Federal District (CFD) 350.7
■ Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) 508,0 / North-Western Federal District (NWFD) 508.0
■ Приволжский федеральный округ (ПФО) 615,0 / Volga Federal District (VFD) 615.0
■ Южный федеральный округ (ЮФО) 338,3 / Southern Federal District (SFD) 338.3
■ Северо-Кавказский федеральный округ (СКФО) 116,2 / North Caucasian Federal District (NCFD) 116.2
■ Уральский федеральный округ (УФО) 1081,6 / Ural Federal District (UFD) 1081.6
■ Сибирский федеральный округ (СФО) 919,2 / Siberian Federal District (SFD) 919.2
■ Дальневосточный федеральный округ (ДФО) 349,0 / Far Eastern Federal District (FEFD) 349.0



Рис. 1. Уровень заражения ВИЧ-инфекцией в России в 2021 г. Данные формы федерального статистического наблюдения № 61 (на 100 тыс. населения, без учета данных Федеральной службы исполнения наказаний). Здесь, на рис. 2–21 и в табл. 1–5: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
Fig. 1. HIV infection rate in Russia in 2021. Data of the Federal Statistical Observation Form No. 61 (per 100,000 population, excluding data from the Federal Penitentiary Service). Here, in fig. 2–21 and in tables 1–5: HIV — Human Immunodeficiency Virus

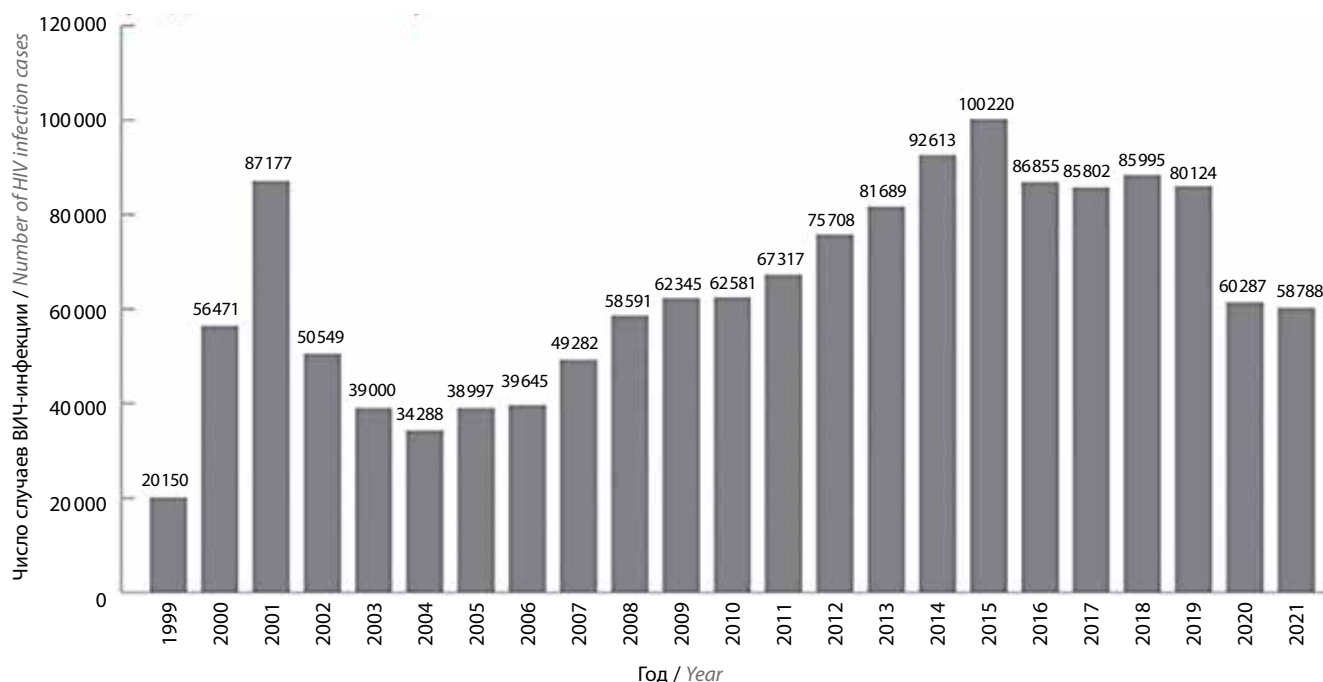


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России за 1999–2021 гг. (по данным формы федерального статистического наблюдения № 61)
Fig. 2. Dynamics of HIV infection incidence in Russia for 1999–2021 (data of the Federal Statistical Observation Form No. 61)

В установленном порядке сформирована потребность в лекарственных препаратах на 2022 г. для лечения **745 406** пациентов с ВИЧ, из них /
In accordance with the established procedure, the need for medicines for 2022 for the treatment of **745,406** HIV patients was formed, of which

- Органы управления здравоохранением – **688 539** пациентов /
Health authorities – **688.539** patients
- Федеральное медико-биологическое агентство – **7678** пациентов /
Federal Medical and Biological Agency – **7.678** patients
- Федеральная служба исполнения наказаний – **49 189** пациентов /
Federal Penitentiary Service – **49.189** patients
- Наблюдается переход пациентов на более современные схемы лечения, содержащие ингибиторы ВИЧ и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ 2-го поколения, в том числе с фиксированной комбинацией доз /
Patients are switching to more modern treatment regimens containing HIV inhibitors and 2nd generation non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, including fixed dose combinations

Охват лечением в 2021 г. превысил целевой индикатор Государственной стратегии, составив **78,9 %**. С учетом объема заявки к концу 2022 г. ожидается дальнейшее увеличение охвата антиретровирусной терапией на уровне выше 84 % / In 2021, treatment coverage exceeded the target indicator of the State Strategy, amounting to **78.9 %**. Antiretroviral therapy coverage is expected to increase further to above 84 % by the end of the year.

Рис. 3. Обеспечение антиретровирусными препаратами за счет федерального бюджета
Fig. 3. Provision of antiretroviral drugs at the expense of the federal budget

улучшение службы медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией, профилактики и диагностики заболевания. В этом смысле опорой станет новая редакция Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России до 2030 г.

Онкогематологические заболевания при ВИЧ

Первая сессия была посвящена онкогематологическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. Галина Анатольевна Дудина представила опыт 20-летней работы специализированного отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова ДЗМ. Она отметила, что официально в г. Москве к этому периоду зарегистрировано 135 359 случаев заражения

ВИЧ. За период с 2016 по 2020 г. число ВИЧ-инфицированных пациентов, поступающих для лечения с различными онкогематологическими заболеваниями в отделение, увеличилось почти в 2 раза (38 пациентов в 2016 г. против 71 пациента в 2020 г.). С 1996 по 2021 г. специализированную химиотерапевтическую помощь получили более 800 пациентов с ВИЧ-инфекцией и онкогематологическим заболеванием (рис. 5).

Галина Анатольевна поделилась самым большим опытом оказания гематологической/онкогематологической помощи в условиях одного стационара как среди российских, так и зарубежных коллег. При этом нужно отметить снижение абсолютной летальности за счет своевременной диагностики и персонализированной терапии (рис. 6).

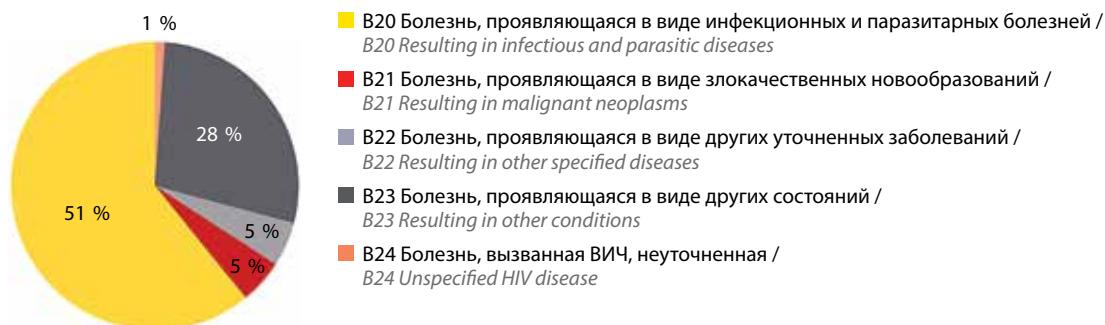


Рис. 4. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом за 2021 г. (n = 588)

Fig. 4. Causes of death in HIV-infected patients. Data for 2021 from the Moscow City Center for Prevention and Control of AIDS (n = 588)

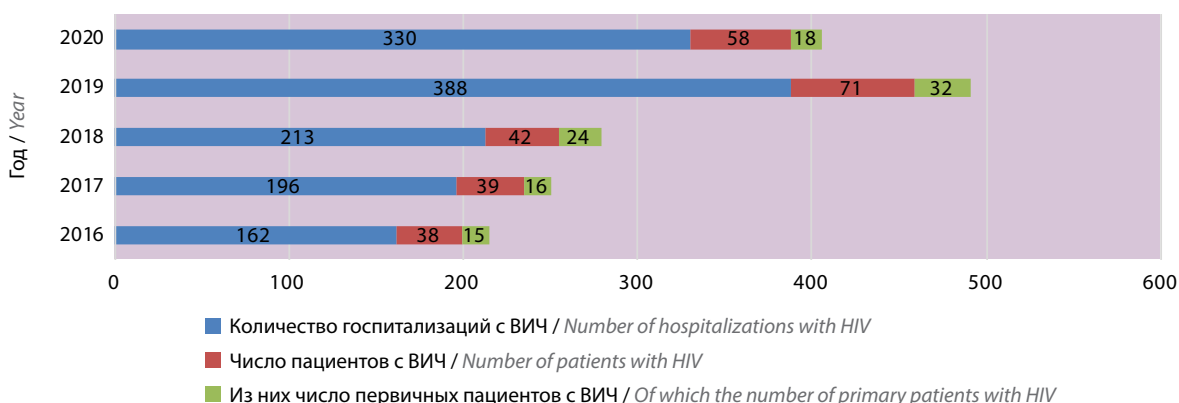


Рис. 5. Динамика госпитализаций пациентов с ВИЧ-инфекцией в Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ за 2016–2020 гг.

Fig. 5. Hospitalization dynamics of HIV patients in the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department for 2016–2020

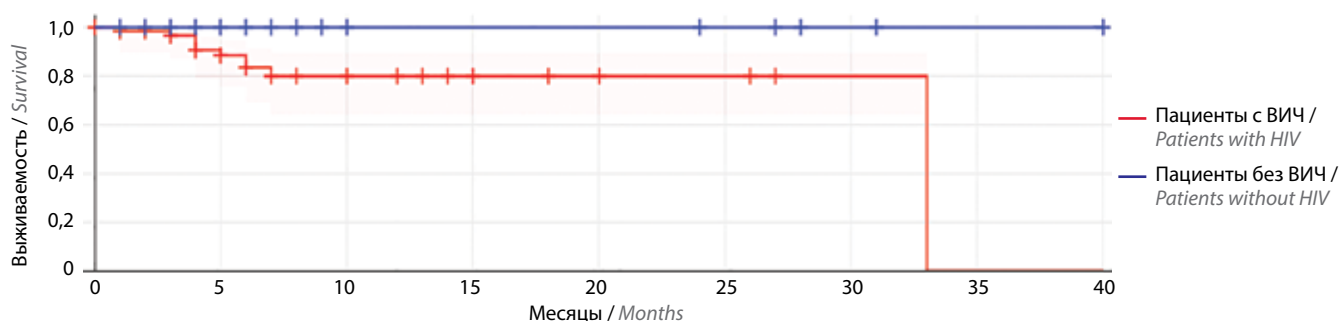


Рис. 6. Выживаемость пациентов с ВИЧ и без ВИЧ (2014–2021)

Fig. 6. Survival of patients with and without HIV (2014–2021)

Помимо отработанных алгоритмов ведения пациентов и активной сопроводительной терапии успехи в лечении обусловлены тесным сотрудничеством с Московским городским центром профилактики и борьбы со СПИДом. Только благодаря совместной работе со специалистами центра и мультидисциплинарному подходу клиницистам удается контролировать как ВИЧ-инфекцию, так и сопутствующие заболевания.

Анна Константиновна Смольянинова рассказала о массах состояний ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ. У пациента с ВИЧ вероятность развития НХЛ в 10–20 раз выше, ЛХ — в 8 раз выше, чем у лица без ВИЧ.

При этом в эпоху до ВААРТ риск НХЛ был в 25–150 раз выше у ВИЧ-инфицированных, чем у населения в целом. Снижение риска развития НХЛ у лиц с ВИЧ связано с использованием антиретровирусной терапии, которая предотвращает около 2/3 случаев онкологических заболеваний (табл. 1).

Представлены клинические случаи, демонстрирующие сложность диагностики, неклассическую клиническую картину и агрессивное течение. Инфекции, особенно оппортунистические, возникают чаще и протекают агрессивнее у больных с ВИЧ из-за ослабленного иммунитета. Приблизительно у 70 % ВИЧ-инфицированных

пациентов возникает по крайней мере одно осложнение со стороны легких, которое в первую очередь связано с инфекцией.

Таблица 1. Общая выживаемость у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами до и после появления ВААРТ, %

Table 1. Overall survival in patients with HIV-associated lymphomas before and after the introduction of HAART, %

Патология Disease	До ВААРТ Before HAART	Эра ВААРТ The HAART Era
Лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	10–40	70–80
Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse large B-cell lymphoma	40	70–80
Плазмобластная лимфома Plasmablastic lymphoma	6	75
Диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы Diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system	20	60
Первичная лимфома серозных полостей Primary serous cavity lymphoma	33	40

Примечание. ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия.

Note. HAART — highly active antiretroviral therapy.

Первин Айдыновна Зейналова представила современные подходы к терапии пациентов с ЛХ, которая является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний при ВИЧ, на долю которого приходится около 30 % всех лимфом. Чаще (60–75 %) болеют мужчины, медиана возраста — 30–37 лет. К клинико-патологическим особенностям ЛХ при ВИЧ-инфекции относятся ассоциация с вирусом Эпштейна–Барр (80–100 % случаев), неблагоприятные гистологические варианты (смешанно-клеточный и лимфоидное истощение), наличие В-симптомов (75 %), тенденция к экстранодальной локализации с поражением органов брюшной полости, частое вовлечение костного мозга (>50 %).

В целом подходы к терапии пациентов с ВИЧ аналогичны стандартным, применяемым в общей популяции. Тем не менее Первин Айдыновна отметила, что программа ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) менее токсична, чем BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), поэтому более предпочтительна (рис. 7).

При терапии ABVD у пациентов с ВИЧ и ЛХ, скомпрометированных по легочной системе, можно рассмотреть отказ от блеомицина при промежуточном отрицательном статусе по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Действительно, блеомицин представляет серьезную угрозу для легких вследствие развития пневмонитов, что для пациентов с ВИЧ, особенно

Схема BEACOPP эффективнее ABVD при распространенных стадиях классической лимфомы Ходжкина, но более токсична / BEACOPP is more effective than ABVD in advanced stages of classical Hodgkin's lymphoma, but more toxic

Сравнение режимов терапии 1-й линии у пациентов с ранними неблагоприятными или распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: escBEACOPP против химиотерапии (в том числе ABVD) / Comparison of 1st line therapy in patients with early unfavorable or advanced stages of classical Hodgkin's lymphoma: escBEACOPP versus chemotherapy (including ABVD)

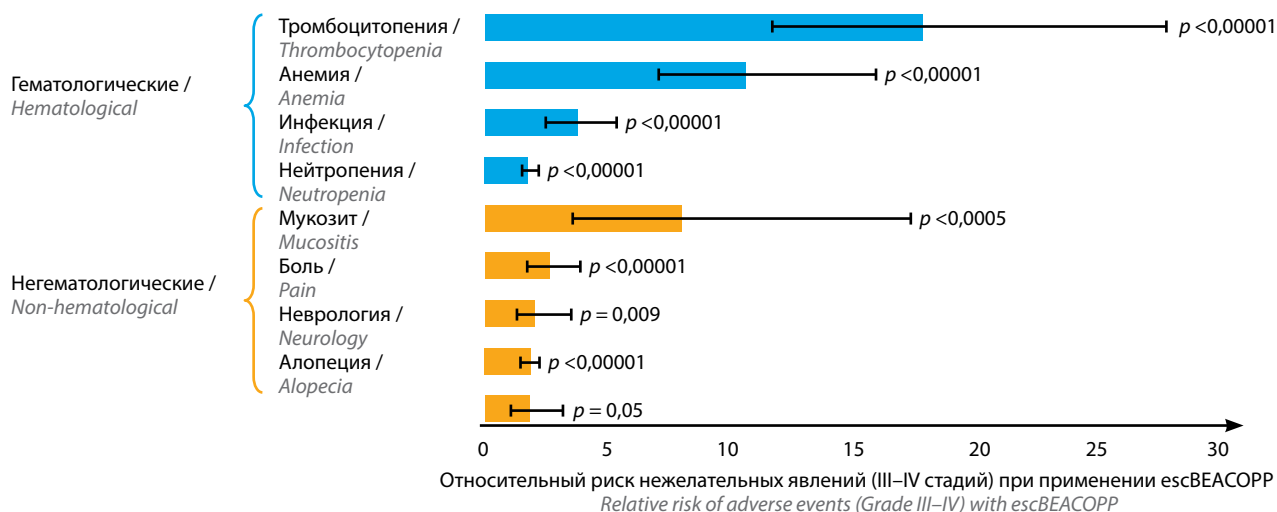


Рис. 7. Сравнительная характеристика токсичности режимов ABVD и BEACOPP. ABVD — доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BEACOPP — блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон (esc — эскалированный)
Fig. 7. Comparison of ABVD and BEACOPP toxicity. ABVD — doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BEACOPP — bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone (esc — escalated)

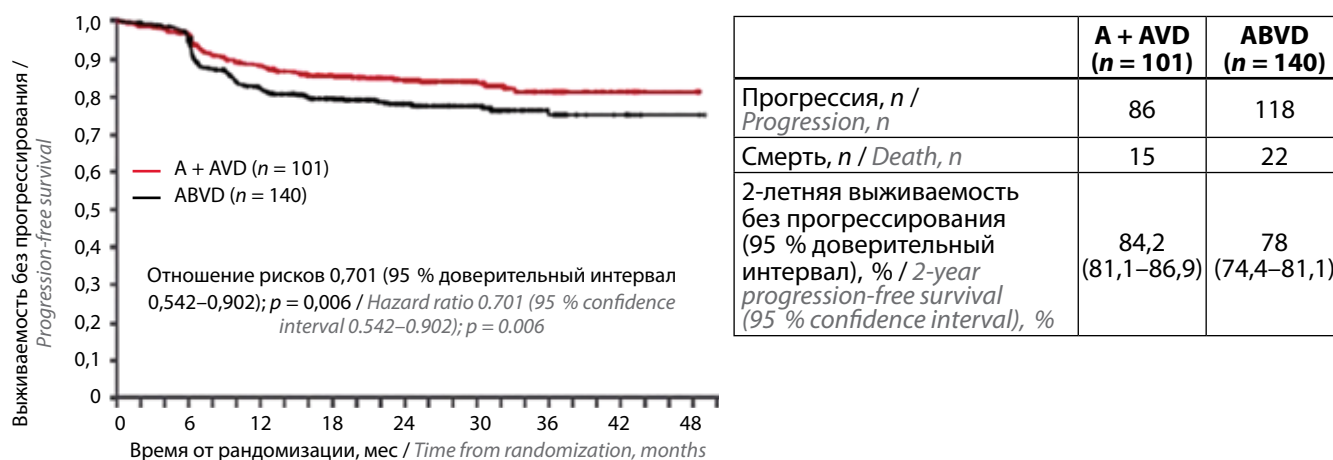


Рис. 8. Улучшение результатов терапии при использовании брентуксимаба ведотина в 1-й линии терапии лимфомы Ходжкина распространенных стадий (исследование ECHOLON-1): увеличение 2-летней выживаемости без прогрессирования на 6,2 % и снижение риска прогрессии/смерти на ~30 %. ABVD – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; A + AVD – брентуксимаб ведотин, доксорубицин, винбластин, дакарбазин. Fig. 8. Improvement in treatment outcomes with brentuximab vedotin in the 1st line therapy for advanced Hodgkin's lymphoma (ECHOLON-1 study): a 6.2 % increase in 2-year progression-free survival and a ~30 % reduction in the risk of progression/death. ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; A + AVD – brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, dacarbazine

в пандемию COVID-19, является крайне актуальной проблемой.

В России 17 июня 2019 г. было зарегистрировано новое показание для препарата иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина – лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30⁺-ЛХ IV стадии в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазин. Такая возможность является отличным выходом для пациентов с распространенными стадиями ЛХ, позволяющим отказаться от блеомицина. При этом продемонстрировано снижение риска прогрессии и смерти на 30 % по данным исследования ECHOLON-1 (рис. 8).

В докладе озвучены общие принципы сопроводительной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, включающие в первую очередь активное применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, особенно в период пандемии COVID-19, с предпочтительным использованием пролонгированных форм. Отечественный пролонгированный эмпагфилграстим (экстимия) показал свою активность и хорошую переносимость при онкологических заболеваниях и в рамках продолжающегося пострегистрационного исследования LEGERITY при онкогематологической патологии.

Патоморфологические особенности лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией представила **Ирина Александровна Шуплецова**. Она отметила крайнюю разнообразность локализаций лимфом со значительно большей частотой редких экстранодальных локализаций при ВИЧ и гемобластозах и преобладанием редких, агрессивных вариантов лимфом.

Возможности и проблемы выполнения трансплантации гемопоэтических клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов подробно описала в докладе **Марина Олеговна Попова**. Она отметила, что по данным Евро-

пейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) в 2020 г. 3 российских трансплантационных центра вошли в перечень наиболее активных в мире (табл. 2).

Марина Олеговна представила собственный опыт трансплантации в период с 2016 по 2022 г. у 15 пациентов с ВИЧ: у 7 – с ЛХ, у 3 – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, у 3 – с плазмобластной лимфомой, у 2 – с лимфомой Беркитта. Полной ремиссии удалось достичь 9 (60 %) пациентам, частичной – 6 (40 %). Однако проблем не удалось избежать. В первую очередь это рецидивы, медиана времени до развития которых составила всего 4,2 (2,6–4,3) мес. Причиной смерти 2 пациентов стали инфекция и субарахноидальное кровоизлияние.

Таким образом, ВААРТ позволяет выполнять трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в том числе аутологичную и даже аллогенную. ВИЧ не следует рассматривать как противопоказание к трансплантации или назначению «новых» лекарств.

Хирургические осложнения у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на клиническом примере были показаны **Александром Владимировичем Климашевичем**. По поводу многочисленных перфораций пациенту с лимфомой Беркитта и ВИЧ-инфекцией было выполнено 6 оперативных вмешательств в процессе специфического лечения (рис. 9).

Индолентные НХЛ также могут возникать на фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Современным возможностям лечения рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы (ФЛ) был посвящен доклад **Татьяны Алексеевны Митиной**. Эта лимфома у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается довольно редко. На выбор терапии при рецидиве влияют такие показатели, как срок развития рецидива, вариант

Таблица 2. Топ центров по активности выполнения ТГСК в 2020 г. (данные EBMT)

Table 2. Top centers by HSCT activity in 2020 (EBMT data)

Место по активности выполнения ТГСК Rank by HSCT activity	Центр Center	Всего ТГСК Total HSCT	Всего первых ТГСК Total first HSCT	Всего первых аллогенных ТГСК Total first allogeneic HSCT	Всего первых аутологичных ТГСК Total first autologous HSCT
1	Russia, St. Petersburg, First Pavlov State Medical University (ads, peds), CIC 725	416	367	244	123
2	Iran, Teheran, Shariati Hospital, SCT Research Centre (ads, peds), CIC 633	322	322	148	174
3	Turkey, Kocaeli, Anadolu Medical Center Hospital (ads), CIC 440	314	288	130	158
	...				
	Moscow, Research Hematology Center of RAS (ads), CIC 930, V.G. Savchenko	220	246	91	129
	Moscow, National Pirogov Medical Centre (ads), V. Melnichenko, N. Mochkin	192	192	5	187
	Moscow, Federal Research Center for Pediatric Hematology (peds), CIC 694, A. Maschan, D. Balachov	177	240	149	28
	Всего 13 российских центров Total 13 Russian teams	1260	1419	588	672

Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; EBMT — Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга.

Note. HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; EBMT — European Group for Blood and Marrow Transplantation.

20.09.2021. Продолжающееся кишечное кровотечение из области энтероэнтероанастомоза. **Релапаротомия. Ревизия брюшной полости. Энтеротомия. Интестиноскопия. Резекция участка тонкой кишки, несущая анастомоз с формированием энтероэнтероанастомоза / 20.09.2021. Continued intestinal bleeding from the enteroenteroanastomosis area. Relaparotomy. Abdominal revision. Enterotomy. Intestinoscopy. Resection of small intestine part, carrying an anastomosis with formation of enteroenteroanastomosis**

30.09.2021. Несостоятельность энтероэнтероанастомоза. Местный фибринозный перитонит. Состоявшееся тонкокишечное кровотечение. **Релапаротомия. Ревизия брюшной полости. Резекция участка тонкой кишки, несущая анастомоз с формированием энтероэнтероанастомоза «бок в бок». Дренаж брюшной полости / 30.09.2021. Enteroenteroanastomosis failure. Local fibrinous peritonitis. Small bowel bleeding. Relaparotomy. Abdominal revision. Resection of small intestine part, carrying an anastomosis with formation of Side-to-Side enteroenteroanastomosis. Abdominal drainage**

02.10.2021. Перфорация тонкой кишки в области энтероэнтероанастомоза. **Лапаротомия. Ушивание острой перфорации подвздошной кишки. Санация и дренирование брюшной полости / 02.10.2021. Perforation of the small intestine in the enteroenteroanastomosis area. Laparotomy. Suturing of acute ileal perforation. Sanitation and re-drainage of the abdominal cavity**



Рис. 9. Хирургические осложнения у ВИЧ-инфицированного пациента с лимфомой Беркитта с поражением кишки. Хронология осложнений и оперативных вмешательств

Fig. 9. Surgical complications in HIV-infected patient with Burkitt's lymphoma with bowel involvement. Chronology of complications and surgeries

предшествующей терапии, клинические проявления и локализация рецидива, возраст и коморбидность пациента. Для ВИЧ-инфицированных больных с ФЛ при условии проведения ВААРТ возможно применение стандартных терапевтических подходов, соответству-

ющих российским клиническим рекомендациям 2021—2022 гг. (рис. 10).

В течение последних 2 лет арсенал терапии рецидивов ФЛ значительно пополнился новыми опциями. Зарегистрирован обинутумаб в комбинации

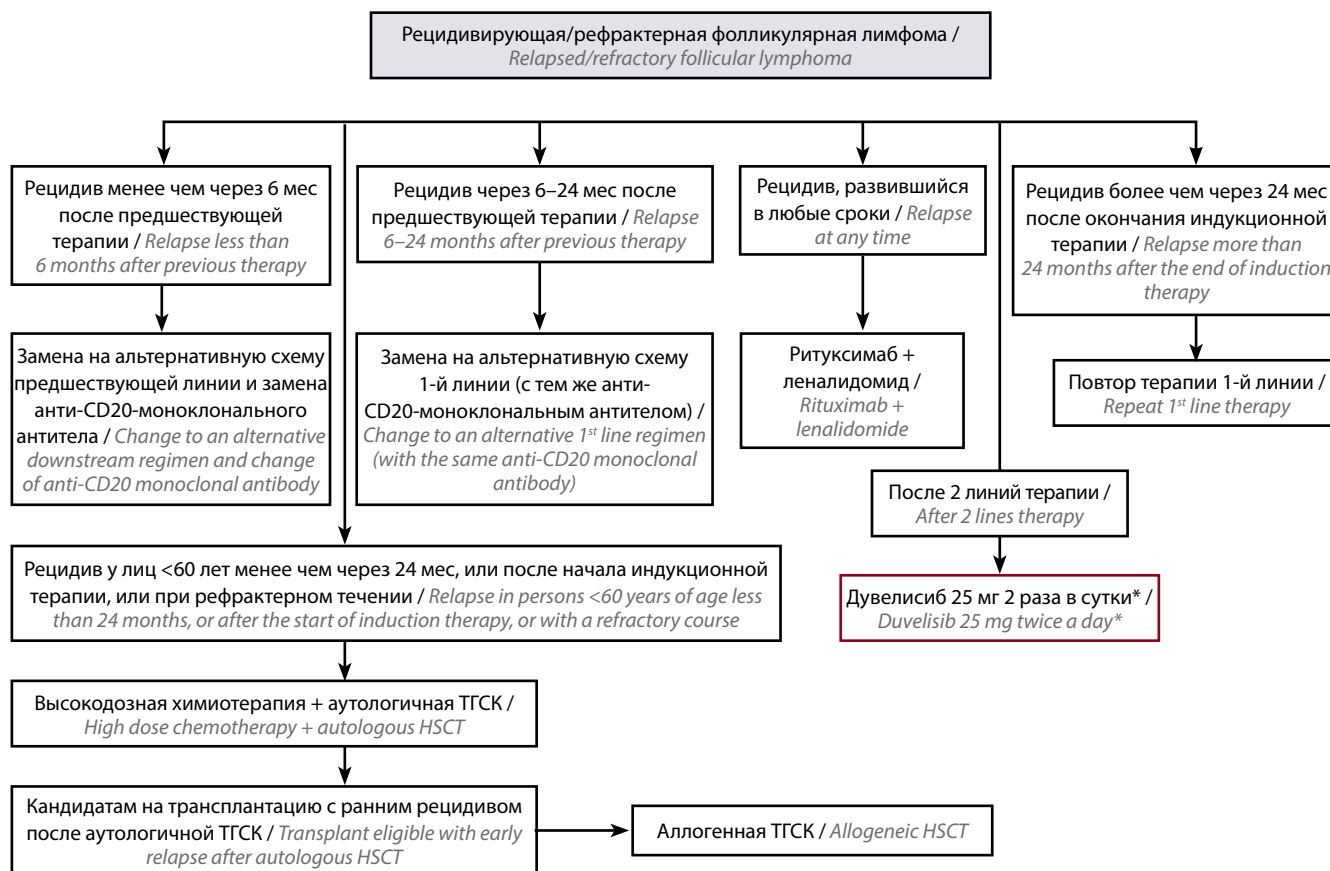


Рис. 10. Российские клинические рекомендации по лечению рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы (2021–2022). ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. *Пациентам с рецидивом фолликулярной лимфомы без признаков трансформации, получившим ранее не менее 2 альтернативных режимов терапии, при наличии показаний к началу лечения рекомендована монотерапия дувелисибом 25 мг 2 раза в сутки

Fig. 10. Russian clinical guidelines for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma (2021–2022). HSCT — hematopoietic stem cell transplantation. *For patients with follicular lymphoma relapse without signs of transformation who have previously received at least 2 alternative regimens, if there are indications for treatment initiation, monotherapy with duvelisib 25 mg 2 times a day is recommended

с бендамустином при ритуксимаб-рефрактерных рецидивах. Появилась возможность использования режима без химиотерапии R2 (ритуксимаб + леналидомид). Одним из перспективных направлений в лечении ФЛ представляется группа ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В исследовании DINAMO монотерапия дувелисибом показала высокую эффективность у очень предлеченных пациентов с ФЛ с двойной рефрактерностью при благоприятном профиле безопасности и может представлять собой ценный вариант лечения в этой популяции (рис. 11).

Результаты многоцентрового российского исследования лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных представил **Андрей Михайлович Чекалов**. Это многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование, включившее 264 пациента, получающих лечение в 2006–2022 гг. Основную долю составили пациенты с НХЛ ($n = 219$), из них наиболее частой была диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 129$), лимфома Беркитта ($n = 39$) и плазмобластная лимфома ($n = 26$). Популяция пациентов с ЛХ насчитывала 45 респондентов (рис. 12).

Режимы 1-й линии терапии пациентов с НХЛ включили EPOCH-Like, CHOP-Like, HyperCVAD, NHL-BFM-90 и др. В общей популяции частота общего ответа составила 76 %, в 46 % случаев достигнут полный ответ. Двухлетняя общая выживаемость составила 66 %, выживаемость без прогрессирования — 50 % (медиана выживаемости без прогрессирования 18,7 мес) (рис. 13).

В программу также вошли 45 пациентов с ЛХ, которые получали стандартные режимы химиотерапии, преимущественно ABVD. Антиретровирусную терапию получали большинство пациентов (97,7 %), что позволило достичь общего ответа 77 %, в 51,4 % случаев достигнута полная ремиссия. Однако отдаленные результаты оставляют желать лучшего: 2-летняя общая выживаемость составила 81 %, выживаемость без прогрессирования — всего 38 % (рис. 14).

Таким образом, результаты терапии 1-й линии ЛХ на фоне ВИЧ значимо хуже, чем в общей популяции. В завершение Андрей Михайлович отметил, что необходимы учет пациентов и проведение проспективных многоцентровых исследований для улучшения оказания медицинской помощи пациентам данной категории.

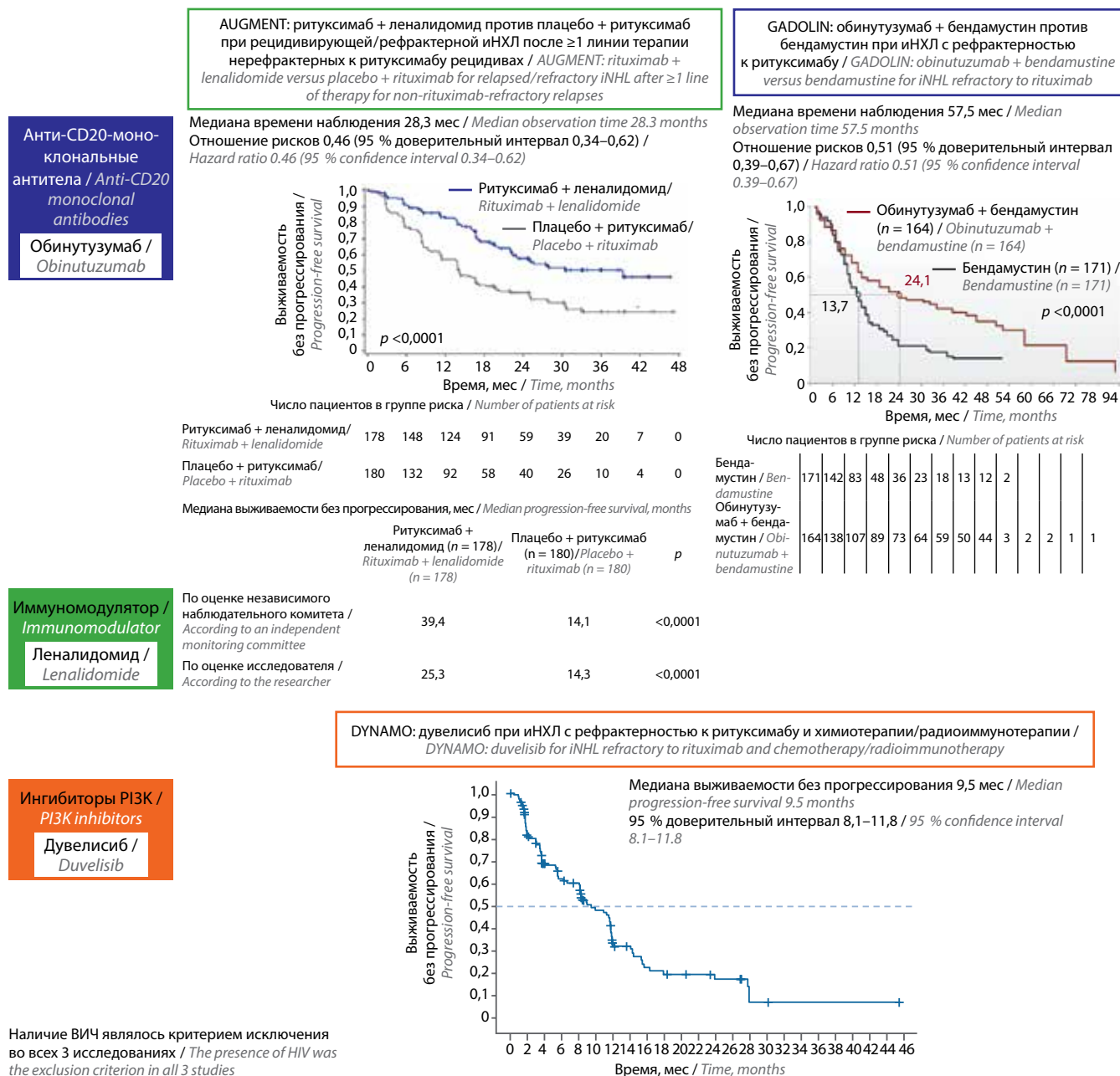
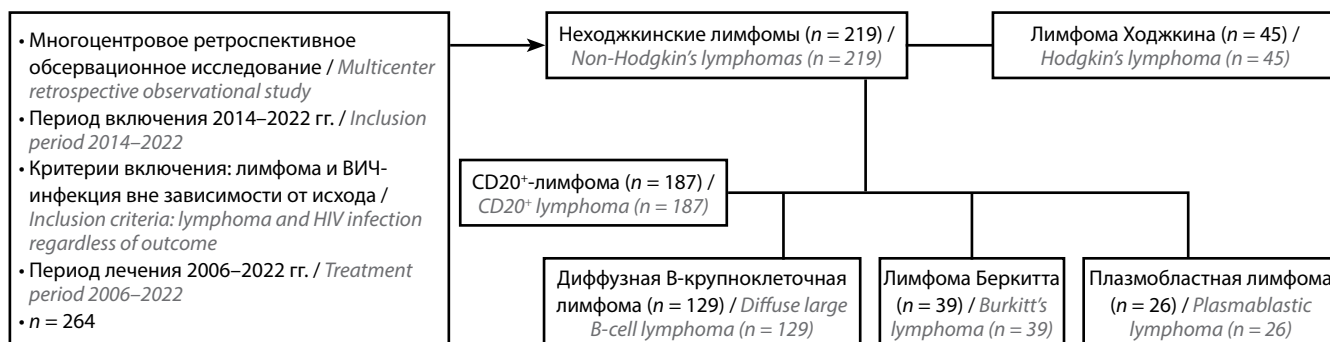


Рис. 11. Новые опции терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы. PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; иНХЛ – индолентная неходжкинская лимфома
Fig. 11. New treatment options for relapsed/refractory follicular lymphoma. PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase; iNHL – indolent non-Hodgkin's lymphoma

Завершением 1-й сессии стал доклад **Юлии Александровны Рогачевой**, в котором она охарактеризовала возможности применения иммунотерапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Расширение программ комбинированной антиретровирусной терапии привело к существенному снижению заболеваемости НХЛ и в меньшей степени заболеваемости ЛХ: при нормальном уровне CD4⁺ (225–249) частота развития ЛХ составляет 73 на 100 тыс. человеко-лет, при уровне CD4⁺ <25 частота развития ЛХ – 27 на 100 тыс. человеко-лет, частота развития НХЛ – 193 на 100 тыс. человеко-лет. Начиная с деталей коэкспрессии ингибирующих рецепторов на CD4⁺-Т-клетках ВИЧ-инфицированного

пациента подробно был озвучен механизм действия ингибиторов иммунных контрольных точек (табл. 3).

Тем не менее, несмотря на имеющиеся проблемы и особенности патогенеза, на опыте НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой был продемонстрирован эффект применения ингибиторов контрольных точек при ВИЧ и различных лимфомах, возникших на фоне иммунодефицита. У 11 пациентов с агрессивными, рефрактерными лимфомами (7 – ЛХ, по 2 – диффузная В-крупноклеточная лимфома и плазмобластная лимфома) общий ответ составил 73 %, в 45 % случаев достигнута полная ремиссия (рис. 15).



Цель – изучить эпидемиологию и оценить эффективность терапии 1-й линии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании / Objective – to study the epidemiology and the first-line therapy efficacy for lymphomas in case of HIV infection in a multicenter study

Рис. 12. Дизайн многоцентрового российского исследования лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных
 Fig. 12. Design of a Russian multicenter study of lymphoproliferative diseases in HIV-infected patients

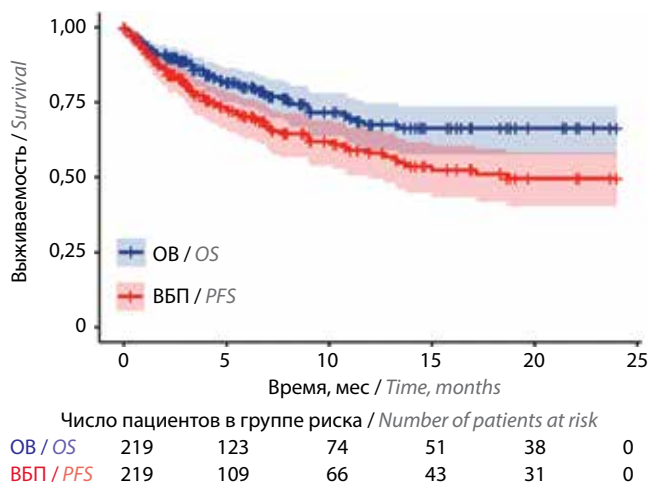


Рис. 13. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) ВИЧ-инфицированных пациентов с неходжкинской лимфомой
 Fig. 13. Overall (OS) and progression-free survival (PFS) of HIV-infected patients with non-Hodgkin's lymphoma

Полученные данные еще раз доказывают необходимость применения у пациентов с ВИЧ и лимфомами всех новейших опций, включая иммунотерапию.

ВИЧ-инфекция: 4 декады борьбы

Вторая сессия, посвященная организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным, началась с совместного доклада **Егора Михайловича Серебрякова** и юрисконсульта **Михаила Александровича Жидкова**. Были охарактеризованы детали основного Федерального закона от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

Отмечен немаловажный факт, что в условиях пандемии COVID-19 служба медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией сохранила бесперебойную работу, в постоянном режиме осуществляла лекарственное обеспечение больных, показала высокий мобилизационный потенциал и профессионализм.

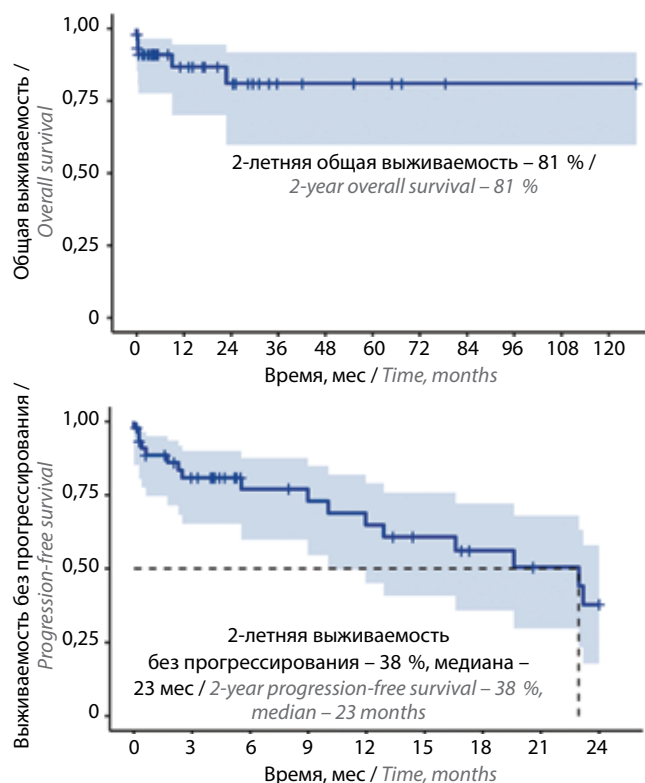


Рис. 14. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при лимфоме Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов
 Fig. 14. Overall and progression-free survival for Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients

Маргарита Дмитриевна Гейне ознакомила с алгоритмами диагностики ВИЧ-инфекции и маршрутизации пациентов, озвучила стандарты, сформулированные в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (раздел VI. «Профилактика ВИЧ-инфекции») (рис. 16).

Маргарита Дмитриевна акцентировала внимание слушателей на диагностике перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, деталях Приказа ДЗМ от 17.08.2018 № 563 «О дальнейшем совершенствовании мероприятий

по профилактике перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».

Елена Валерьевна Цыганова представила подробную информацию о нюансах и трудностях дифферен-

Таблица 3. Влияние пембролизумаба на реверсию ВИЧ

Table 3. Effect of pembrolizumab on HIV reversion

Показатель Parameter	Значение Value
CD4 ⁺ /мкл, n (%): CD4 ⁺ /μl, n (%):	
100–199	9 (28)
200–350	12 (38)
>350	11 (34)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	55 (48–61)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	29 (91)
ВИЧ-ассоциированные опухоли, n (%) HIV-associated tumors, n (%)	10 (31)
Неассоциированные с ВИЧ опухоли, n (%) Non-HIV-associated tumors, n (%)	22 (69)
CD4–CD8, n (%):	
<0,5	16 (50)
>0,5	16 (50)
РНК ВИЧ: HIV RNA:	
не определяется not detected	29 (91)
определяется detected	3 (9)

циальной диагностики, начав доклад с особенностей клинического течения инфекции (рис. 17).

Определяющее значение имеют сроки постановки диагноза: чем раньше будет проведена верификация и исключены оппортунистические заболевания, тем быстрее начнется специфическая противоопухолевая терапия.

Для проведения дифференциальной диагностики используется весь спектр инструментальных исследований, требуется совместная работа инфекциониста и узких специалистов, главным образом гематолога.

В последние годы подходы к терапии ВИЧ-инфекции кардинально изменились. Наталья Геннадьевна Литвинова отметила, что при выборе начальной схемы терапии надо учитывать уровень РНК ВИЧ, количество CD4-лимфоцитов, ожидаемую приверженность, коморбидные состояния и лекарственные взаимодействия. Очень важно обсудить варианты антиретровирусной терапии с пациентом, чтобы определить его потребности и вовлеченность в процесс принятия решений (табл. 4).

Кроме этого, в последнее десятилетие в России растет доля ВИЧ-инфицированных лиц старших возрастных групп. Популяционно-демографический сдвиг пораженности ВИЧ-инфекцией в сторону старшего возраста увеличивает долю коморбидной патологии, привносящей ограничения в выбор оптимальной схемы антиретровирусной терапии. При наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и печени важно минимизировать применение антиретровирусных препаратов, способных потенцировать дисфункцию органов-мишеней. Известные ограничения связаны с назначением ВААРТ женщинам репродуктивного возраста, особенно при беременности или ее планировании.

Показатель / Parameter	Значение / Value
Медиана возраста (диапазон), лет / Median age (range), years	41 (33–49)
Мужчины, n/N (%) / Men, n/N (%)	8 / 11 (73)
Диагноз, n/N (%): / Diagnosis, n/N (%):	
лимфома Ходжкина / Hodgkin's lymphoma	7 / 11 (64)
диффузная В-крупноклеточная лимфома / diffuse large B-cell lymphoma	2 / 11 (18)
плазмобластная лимфома / plasmablastic lymphoma	2 / 11 (18)
Медиана количества линий терапии до ниволумаба (диапазон) / Median number of therapy lines prior to nivolumab (range)	2 (2–4)
Ниволумаб перед ауто-ТГСК, n/N (%) / Nivolumab before auto-HSCT, n/N (%)	4 / 11 (36)
Ниволумаб после ауто-ТГСК, n/N (%) / Nivolumab after auto-HSCT, n/N (%)	2 / 11 (20)
Медиана дозы ниволумаба (диапазон), мг/кг / Median nivolumab dose (range), mg/kg	1 (0,5–1,5)
Медиана количества курсов ниволумаба (диапазон) / Median number of nivolumab courses (range)	8,5 (2–12)
ВИЧ-инфекция, n (%) / HIV infection, n (%)	11 (100)
Антиретровирусная терапия, n/N (%) / Antiretroviral therapy, n/N (%)	10 / 11 (91)
CD4 ⁺ (диапазон), клеток/мкл / CD4 ⁺ (range), cells/μL	382 (45–700)



Рис. 15. Иммунотерапия ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 15. Immunotherapy for HIV-infected patients with lymphomas. HSCT — hematopoietic stem cell transplantation

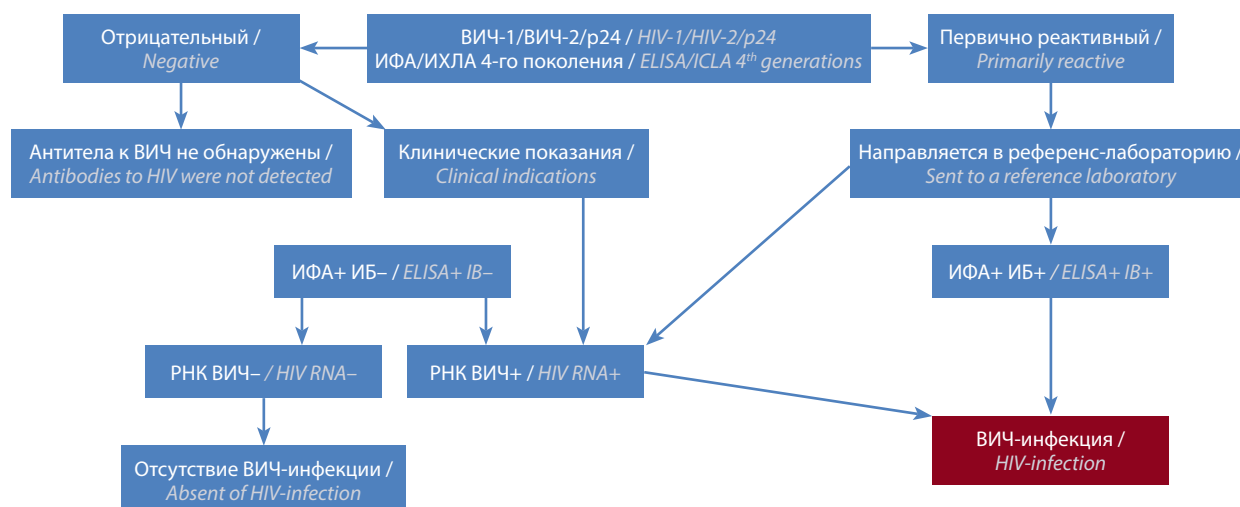


Рис. 16. Алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции (СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»). ИФА – иммуноферментный анализ; ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ИБ – иммуноблоттинг
Fig. 16. Algorithm for laboratory diagnosis of HIV infection (SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases”). ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; ICLA – immunochemiluminescent analysis; IB – immunoblotting

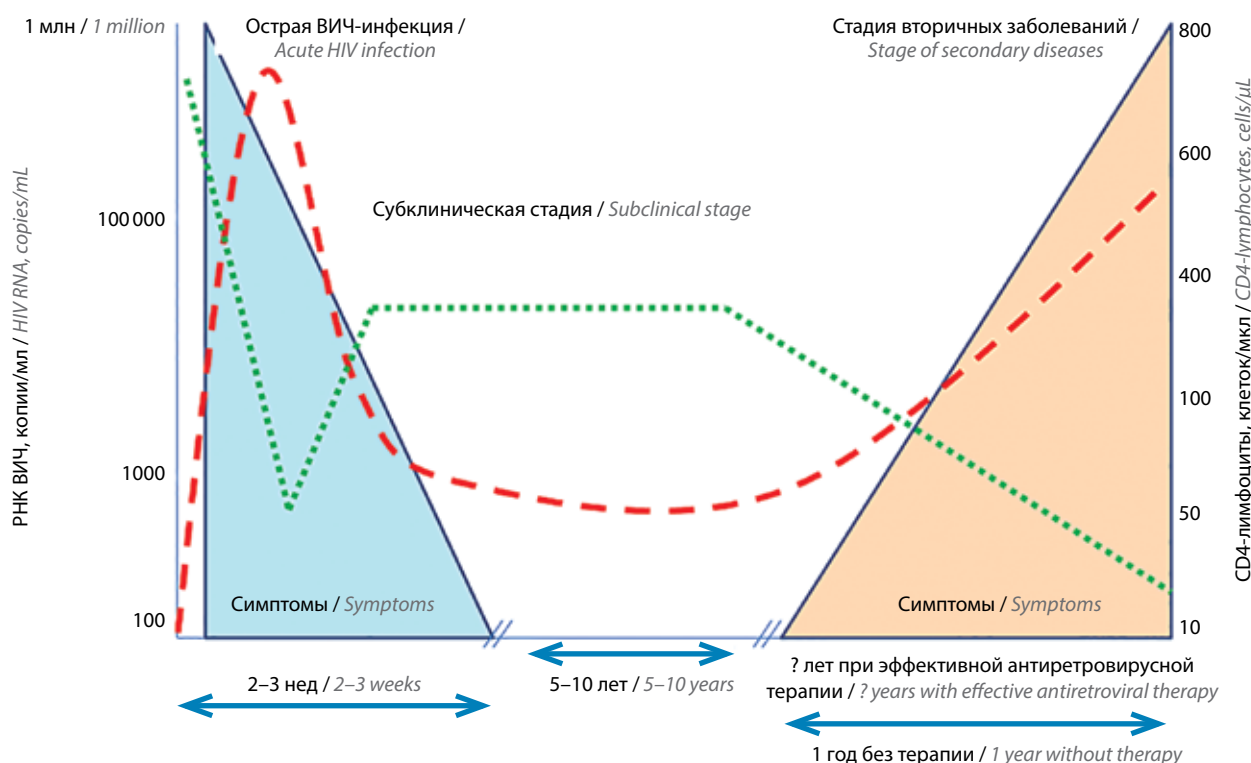


Рис. 17. Клиническое течение ВИЧ-инфекции
Fig. 17. Clinical course of HIV infection

Многочисленные возрастные барьеры приверженности диктуют необходимость тщательного индивидуального подбора ВААРТ у детей и подростков.

Онкологические заболевания и ВИЧ-инфекция

Третья сессия была посвящена онкологическим заболеваниям, возникающим на фоне ВИЧ-инфекции. Одним из СПИД-индикаторных ЗНО является рак

шейки матки. Ирина Юрьевна Давыдова отметила, что у ВИЧ-положительных женщин переход дисплазии шейки матки в рак происходит намного быстрее, чем у здоровых женщин. Важна профилактика рака шейки матки, особенно в странах, где высока заболеваемость ВИЧ. Целями Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. названы: охват вакцинацией 90 % девочек, охват скринингом 70 % населения, охват лечением 90 % заболевших раком шейки матки женщин.

Таблица 4. Клинические рекомендации Минздрава России для взрослых: схемы антиретровирусной терапии первого ряда

Table 4. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health for adults: first-line antiretroviral therapy regimens

Предпочтительные схемы Preferred regimens	Альтернативные схемы Alternative regimens	Особые случаи Special cases
TDF + 3TC + EFV TDF + FTC + EFV TDF + 3TC + DTG TDF + FTC + DTG TDF + 3TC + ESV TDF + FTC + ESV	ABC + 3TC + DTG TDF + 3TC + EFV400	Схемы, в состав которых входят TDF, ABC, ZDV, Ф-АЗТ, 3TC, FTC, усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы (ATV, ATV+r, LPV/r, DRV+r), RAL, RPV/TDF/FTC, ETR, EVG/C/FTC/TAF, BIC/FTC/TAF, DOR Regimens that include TDF, ABC, ZDV, F-AZT, 3TC, FTC, ritonavir-boosted protease inhibitors (ATV, ATV+r, LPV/r, DRV+r), RAL, RPV/TDF/FTC, ETR, EVG/C/FTC/TAF, BIC/FTC/TAF, DOR

Коинфекция ВПЧ и ВИЧ предрасполагает женщин к стойкой инфекции ВПЧ, которая может привести к развитию рака шейки матки, вульвы, влагалища, заднего прохода и ротоглотки. У ВИЧ-инфицированных лиц возрастает заболеваемость раком шейки матки с 4,2 до 8,9, для них характерен более молодой возраст. У женщин, получавших ВААРТ, показана 100 % сероконверсия для ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, уровень сероконверсии был самым высоким среди женщин с количеством CD4 $\geq$ 200 клеток/мкл.

Лечение больных раком шейки матки с ВИЧ-инфекцией идентично таковому в общей популяции. ВААРТ на фоне химиолучевого лечения продемонстрировала преимущество по показателям выживаемости и переносимости.

Первым выделенным СПИД-индикаторным заболеванием является саркома Капоши, вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения которой озвучил **Артем Владимирович Красноруцкий**. СПИД-ассоциированная саркома Капоши развивается в более молодом возрасте (в среднем в 37 лет), чем идиопатическая саркома Капоши, в 95 % случаев она сопровождается кожными проявлениями. Среди неопластических процессов при ВИЧ-инфекции саркома Капоши может развиваться в 200 раз чаще, чем в общей популяции. Однако по сравнению с периодом с 1980-х до начала 1990-х годов, когда саркома Капоши входила в число самых распространенных СПИД-индикаторных заболеваний, частота манифестации снизилась в 10 раз, что обусловлено появлением ВААРТ в 1996 г.

Елена Михайловна Бит-Сава начала доклад с эпидемиологических данных. Ежегодно в мире раком молочной железы заболевают более 2 млн женщин, в нашей стране число новых случаев превышает 70 тыс. Среди женщин с ВИЧ во всем мире на рак молочной железы приходится примерно 12 % всех новых случаев злокачественных опухолей. Поскольку женщины, получающие ВААРТ, находятся под рутинным медицинским наблюдением, внедрение скрининга рака молочной железы (маммографии, ультразвукового исследования и пальпации) улучшит результаты терапии и доступ к достоверным данным. Елена Михайловна отметила взаимосвязь рака молочной железы и ВИЧ-инфекции: они имеют общие 17 генов, 10 из которых сверхэкспрессируются, 7 – недостаточно экспрессируются. Исследование *in vitro* предполагает, что репликация ВИЧ в клетках молочной железы человека препятствует их росту, воздействуя на рецепторы фактора роста (рис. 18).

ВИЧ-статус не влияет на решение онкологической комиссии относительно хирургического лечения, которое должно планироваться в соответствии со стандартами и рекомендациями и с учетом риска последствий иммунодефицита. Назначение и проведение химиотерапии представляют собой большую проблему с потенциальными осложнениями у ВИЧ-положительных пациентов. В настоящее время нет надежных предикторов риска осложнений химиотерапии, ВААРТ обеспечивает приемлемый профиль безопасности. Прогноз может быть хуже при выявлении рака молочной железы на поздней стадии, что требует системной цитотоксической терапии.

Еще одной важной проблемой у ВИЧ-инфицированных пациентов является рак анального канала. **Михаил Александрович Данилов** заявил, что меры для эффективного предотвращения данного заболевания у ВИЧ-инфицированных мужчин могли бы заметно снизить заболеваемость на популяционном уровне. Вакцинация против ВПЧ и более раннее начало ВААРТ могут предотвратить большинство случаев заболевания раком анального канала в долгосрочной перспективе (рис. 19).

В настоящее время стандартом лечения локализованного рака анального канала является химиолучевая терапия. Для пациентов с ВИЧ оптимальное лечение остается неясным. Пациентам с хорошо контролируемым ВИЧ, получающим ВААРТ, следует назначать активную химио- и лучевую терапию. Пациенты с плохо контролируемым ВИЧ должны находиться под более тщательным наблюдением, поскольку в этой популяции высока частота значительной токсичности, связанной с лечением.

Эта сессия была завершена вопросами преодоления кардиотоксичности цитостатической терапии. **Г.А. Дудина** представила алгоритмы лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ВИЧ-инфекцией (рис. 20).

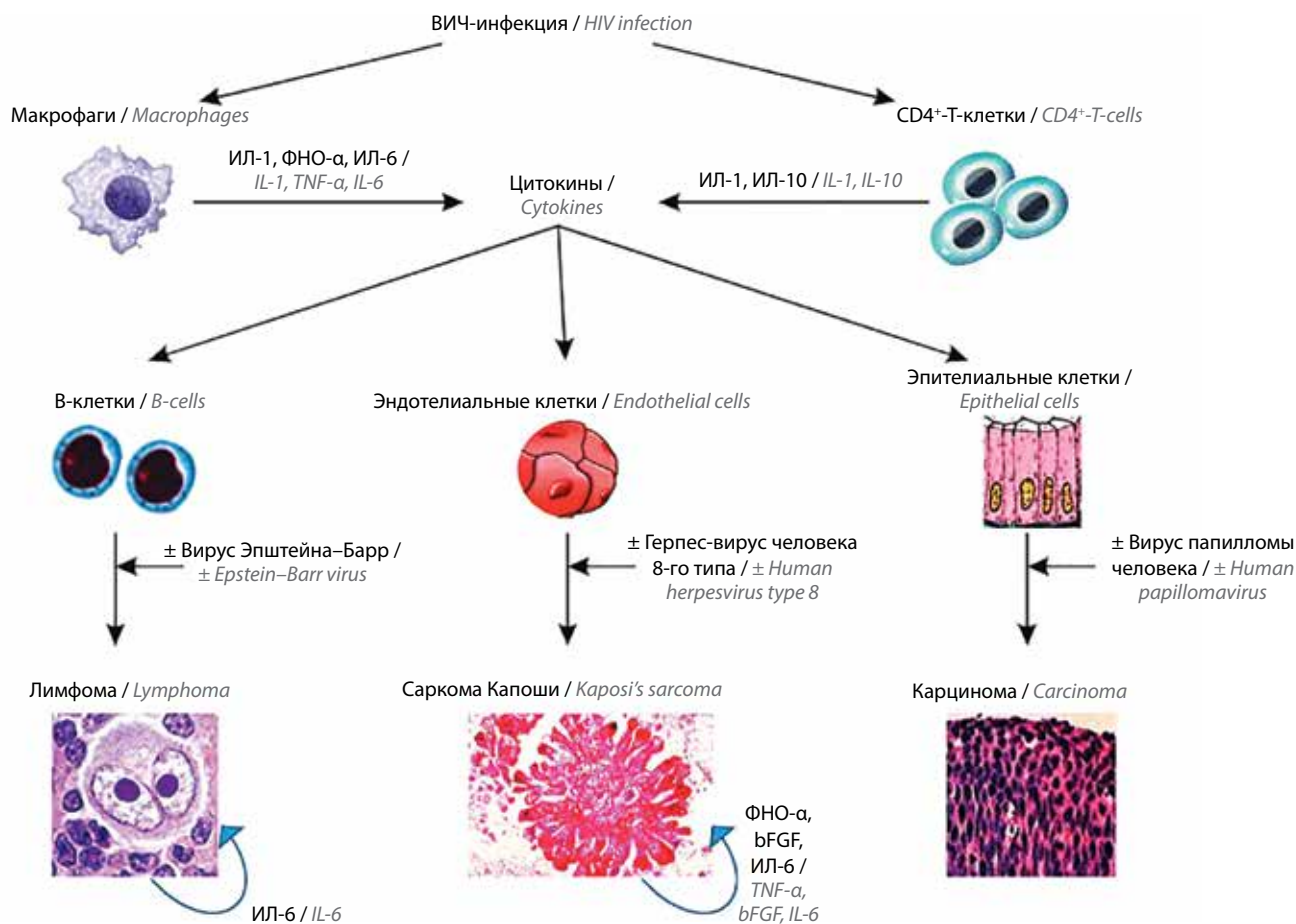


Рис. 18. Патогенез развития злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции. ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; bFGF — основной фактор роста фибробластов

Fig. 18. Pathogenesis of malignant neoplasms development in HIV infection. IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; bFGF — basic fibroblast growth factor

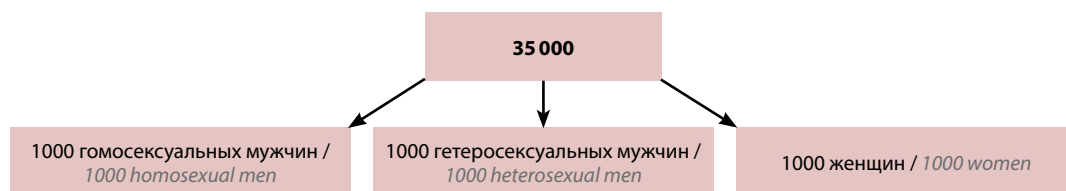


Рис. 19. Популяционное исследование: рак анального канала (адаптировано из Coghill A.E., Shiels M.S., Rycroft R.K. et al. Rectal squamous cell carcinoma in immunosuppressed populations: is this a distinct entity from anal cancer? AIDS 2016;30(1):105–12)

Fig. 19. Population-based study: anal cancer (adapted from Coghill A.E., Shiels M.S., Rycroft R.K. et al. Rectal squamous cell carcinoma in immunosuppressed populations: is this a distinct entity from anal cancer? AIDS 2016;30(1):105–12)

Галина Анатольевна отметила, что 13 % ВИЧ-инфицированных пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Возрастным больным необходимо оценивать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и своевременно их корректировать по жизненным показаниям. Коррекция липидного профиля значительно снижает расчетный риск сердечно-сосудистых заболеваний, а применение липосомальной формы антрациклинов с одновременной сменой ВААРТ уменьшает у ВИЧ-инфицированных пациентов риск внезапной смерти от острой сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

Гематологические заболевания и ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфицированные пациенты подвержены высокому риску развития гематологических осложнений. Этой проблеме была выделена сессия, которая начата с проблемы анемии, озвученной **Валерием Тимофеевичем Сахиным**. ВИЧ-инфекция ассоциирована с многочисленными нарушениями гемопоэза, воздействуя как на лимфоидный, так и на миелоидный ростки кроветворения на уровне стволовых клеток кроветворения. Анемия может быть выявлена более чем у 50 % пациентов с продвинутой ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом. Были представлены алгоритмы терапии анемии у пациентов со ЗНО (рис. 21).

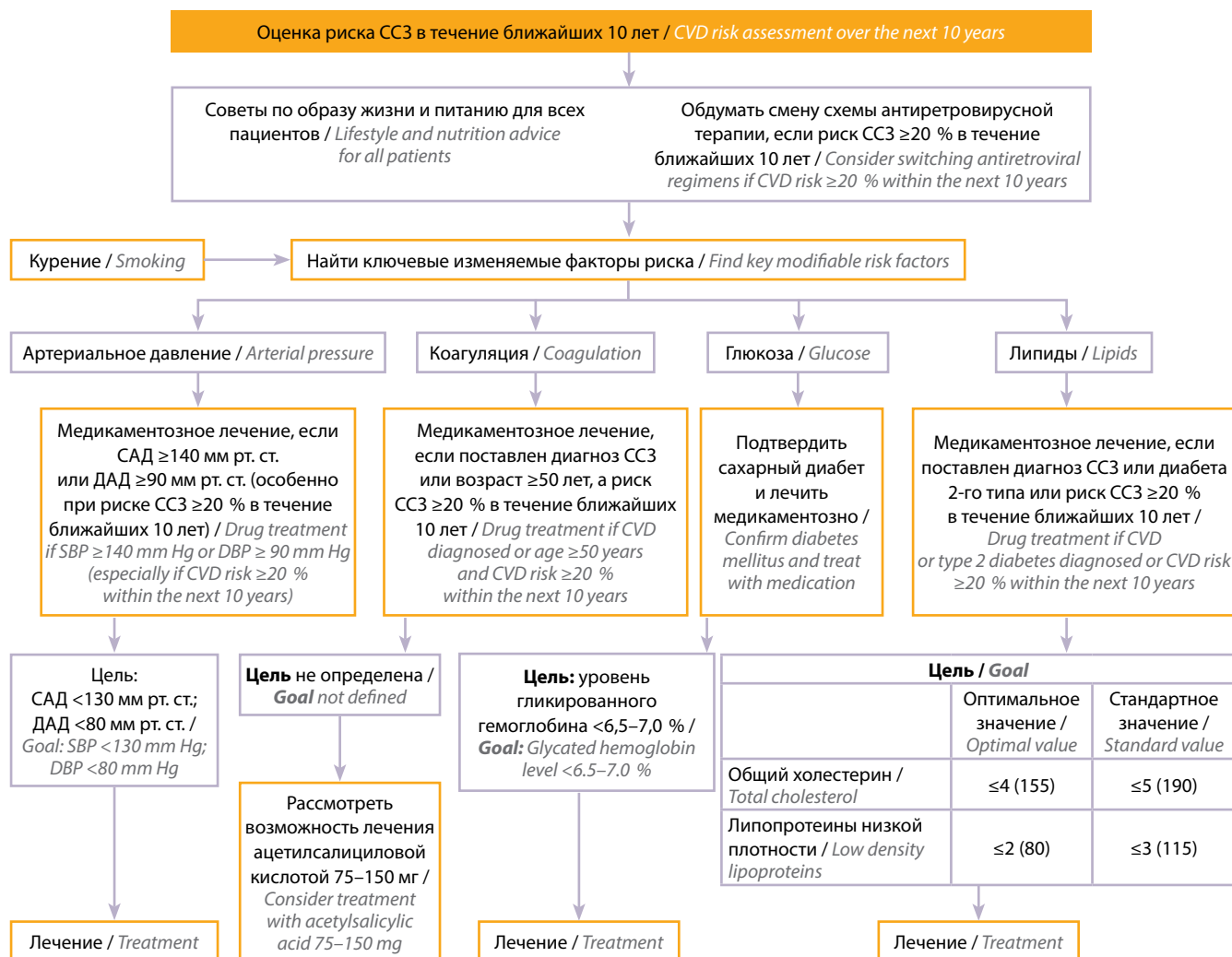


Рис. 20. Рекомендации Европейского клинического общества по СПИДу (EACS) 8.1 по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов с ССЗ. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление
Fig. 20. European AIDS Clinical Society (EACS) 8.1 guidelines for the management of HIV-infected patients with CVD. CVD — cardiovascular diseases; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure

Еще более сложной в плане коррекции является проблема тромбоцитопении, которой был посвящен доклад **Чингиз Камран оглы Мабудзаде**. Тромбоцитопения при ВИЧ ассоциирована с более быстрым снижением количества $CD4^+$ -лимфоцитов, более быстрым прогрессированием в СПИД, более высокой летальностью, невозможностью полноценной ВААРТ и терапии ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Принципиальным отличием терапевтического подхода при ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении является приоритетность антиретровирусной терапии. Эффективность данного подхода объясняется различными механизмами влияния препаратов антиретровирусной терапии на тромбоцитопению, такими как:

- снижение вирусной нагрузки и, как следствие, уменьшение отрицательного влияния ВИЧ на гемопоэз;
- адекватный терапевтический подход в отношении имеющейся оппортунистической инфекции, иг-

рающей роль в развитии тромбоцитопении в данной клинической ситуации, за счет восстановления иммунной компетенции;

- положительное гемопоэтическое влияние лекарственных препаратов, входящих в ВААРТ, в частности зидовудина.

При неэффективности или недостаточной эффективности ВААРТ при исключении других механизмов тромбоцитопении, а также при отсутствии «отшнуровки» тромбоцитов в костном мозге при увеличенном количестве мегакариоцитов, выявлении тромбоцит-ассоциированных антител в качестве 2-й линии выступают стандартные для лечения иммунной тромбоцитопении препараты — глюкокортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины. Далее назначаются агонисты рецепторов тромбопоэтина (эльтромбопаг). Спленэктомия является 3-й линией терапии у пациентов с рефрактерным течением тромбоцитопении. Эффективность данного метода оценивается в 50 %.

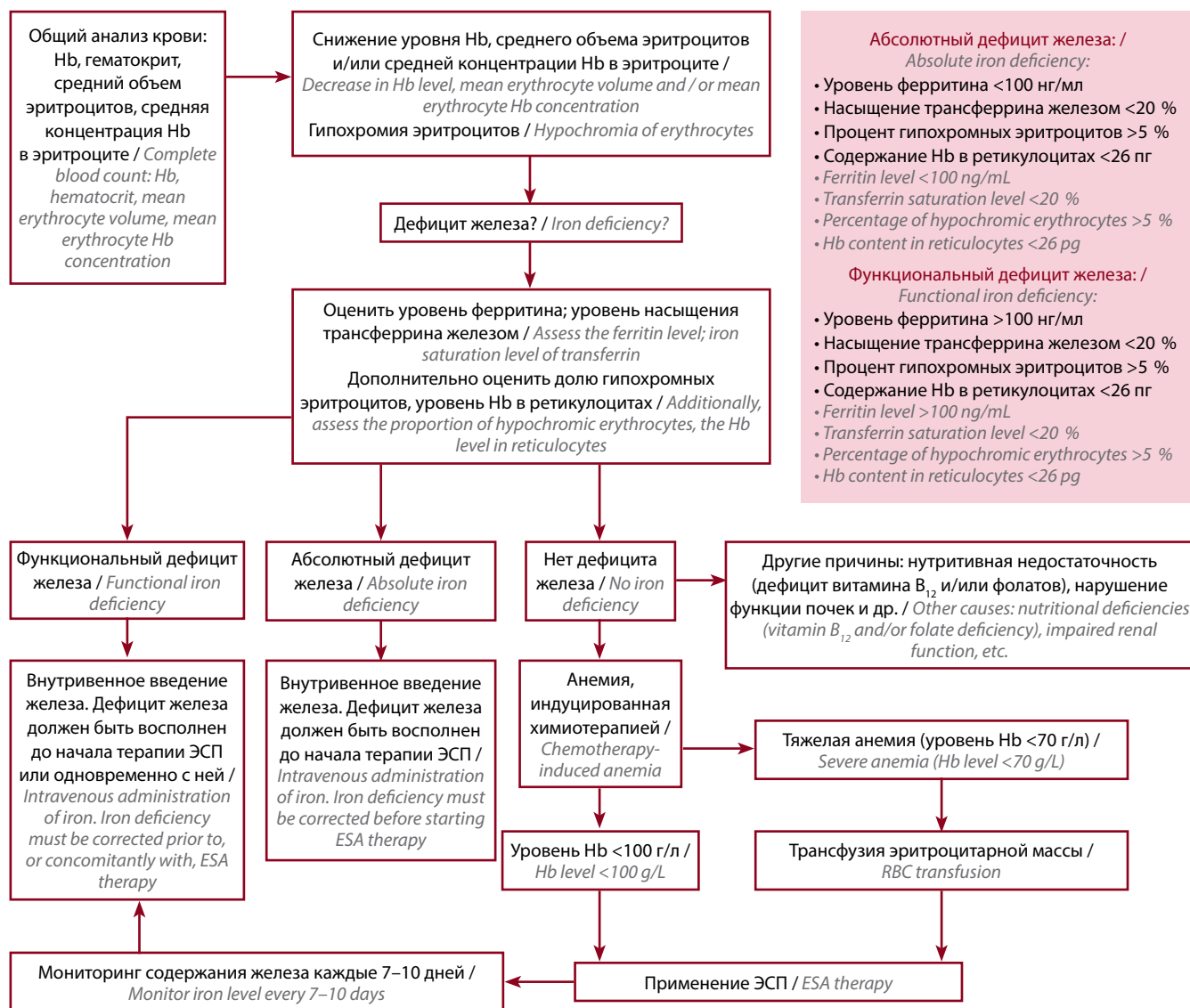


Рис. 21. Алгоритм лечения анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Hb — гемоглобин; ЭСП — эритропоэзстимулирующие препараты
Fig. 21. Algorithm for anemia treatment in patients with tumor. Hb — hemoglobin; ESA — erythropoiesis-stimulating agents

Однако у всех пациентов после спленэктомии, особенно у пациентов с ВИЧ, удаление селезенки подразумевает значительное увеличение риска сепсиса после оперативного вмешательства и инфекционных осложнений в целом. В связи с этим целесообразность спленэктомии должна быть тщательно взвешена, ее следует выполнять только по жизненным показаниям, в случае угрожающего жизни генерализованного геморрагического синдрома.

Завершением основной программы стало выступление главного внештатного гематолога г. Москвы **Вадима Вадимовича Птушкина**, который отметил полиэтиологичность нейтропении у ВИЧ-инфицированных пациентов (табл. 5).

Лечение нейтропении при ВИЧ-инфекции включает несколько незаменимых аспектов: антиретровирусную терапию, лечение и устранение сопутствующих факторов, применение гемопоэтических факторов.

Отмечена высокая эффективность пролонгированного эмпагфилграстима (экстимия). В заключение Вадим Вадимович отметил, что восстановление костного мозга и иммунной системы с помощью генной инженерии гемопоэтических стволовых клеток представляет собой новое направление в лечении ВИЧ-инфекции и связанных с ней гематологических нарушений.

В рамках этой крайне актуальной конференции было проведено 3 сателлита, посвященных проблемам оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с онкологическими и гематологическими заболеваниями, современным возможностям иммунотерапии при плазмноклеточных опухолях на фоне вторичного иммунодефицита, а также особенностям терапии онкогематологических заболеваний в эру инфекционных пандемий.

Своего рода уникальностью конференции стало проведение симпозиума пациентских организаций,

Таблица 5. Причины нейтропении при ВИЧ-инфекции

Table 5. Causes of neutropenia in HIV infection

Причина Cause	Возможный механизм Possible mechanism
Токсичность ВИЧ для гемопоэтических стволовых клеток HIV toxicity for hematopoietic stem cells	ВИЧ-инфекция и репликация в гемопоэтических стволовых клетках Цитотоксичность белков ВИЧ, включая gp120, Nef, Gag p24, Tat HIV infection and replication in hematopoietic stem cells Cytotoxicity of HIV proteins, including gp120, Nef, Gag p24, Tat
Нарушение гемопоэтической ниши (стромы) Hematopoietic niche (stroma) damage	ВИЧ-инфекция клеток ниши (стромы) Локальная продукция ВИЧ-инфицированными клетками стромы Нарушение межклеточного контакта стромы, поддерживающего кроветворение Нарушение продукции гемопоэтических факторов роста и цитокинов клетками стромы HIV infection of niche cells (stromal) Local production by HIV-infected stromal cells Intercellular contact damage of the stroma that supports hematopoiesis Damage of hematopoietic growth factors and cytokines production by stromal cells
Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases	Генерация антинейтрофильных аутоантител Generation of antineutrophil autoantibodies

Токсичность вторичных инфекций для костного мозга Bone marrow toxicity of secondary infections	Инвазия костного мозга патогенами, ответственными за вторичные инфекции Увеличение периферической деструкции гранулоцитов Bone marrow invasion by pathogens responsible for secondary infections Increased peripheral granulocytes destruction
Гемофагоцитарный синдром Hemophagocytic syndrome	Активация гистиоцитов и фагоцитоз гемопоэтических клеток-предшественников Histiocyte activation and phagocytosis of hematopoietic progenitor cells
Терапевтические средства с миелотоксичностью Therapeutics with myelotoxicity	Высокоактивная антиретровирусная терапия, включающая зидовудин Цитотоксичность для гемопоэтических стволовых клеток Highly active antiretroviral therapy including zidovudine Cytotoxicity for hematopoietic stem cells
Дополнительные факторы, такие как злоупотребление алкоголем Additional factors such as alcohol abuse	Цитотоксичность по отношению к гемопоэтическим стволовым клеткам Нарушение гемопоэтической ниши (клеток стромы) Cytotoxicity to hematopoietic stem cells Hematopoietic niche (stromal cells) damage

в котором ведущие спикеры представили доклады, ориентированные в первую очередь на пациентов, по особенностям терапии лимфом (Л.Г. Бабичева) и онкологических заболеваний (И.Е. Хатьков), а также по современным возможностям антиретровирусной терапии (Е.В. Цыганова). Врачи различных специальностей обсудили с представителями пациентских организаций важные проблемы и попытались найти совместные пути их решения в целях улучшения

оказания медицинской помощи особенно уязвимой популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЗНО.

Материал подготовила
к.м.н. Лали Галимовна Бабичева,
доцент кафедры онкологии и паллиативной
медицины им. акад. А.И. Савицкого (ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России)

Председатели и модераторы:

Мазус Алексей Израилевич, д.м.н., главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом и Международного учебно-методического центра вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Хатьков Игорь Евгеньевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Президиума РАН (Москва)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, врач-гематолог, международный эксперт и ведущий специалист в области лейкологии, костномозговой недостаточности, трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (Москва)

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

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист-гематолог (Москва)

Синицына Юлия Вячеславовна, программный директор БФ «Фонд борьбы с лейкемией» (Москва)

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Цыганова Елена Валерьевна, к.м.н. заместитель главного внештатного специалиста по инфекционным болезням, заведующая научно-клиническим отделом Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

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

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным стационаром и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог Минобороны России (Москва)

Серебряков Егор Михайлович, заведующий организационно-методическим отделом по ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Красноруцкий Артем Владимирович, исполняющий обязанности заведующего отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Давыдова Ирина Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкогинекологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Эксперты (основная программа):

Мазус Алексей Израилевич, д.м.н., главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом и Международного учебно-методического центра вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Румянцев Сергей Александрович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Смолянинова Анна Константиновна, к.м.н., врач отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным стационаром и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

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

Шуплецова Ирина Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Попова Марина Олеговна, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Климашевич Александр Владимирович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Чекалов Андрей Михайлович, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Рогачева Юлия Александровна, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Серебряков Егор Михайлович, заведующий организационно-методическим отделом по ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Жидков Михаил Александрович, ведущий юрист-консульт поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Гейне Маргарита Дмитриевна, врач клинической лабораторной диагностики центральной лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Ольшанский Александр Яковлевич, к.м.н., заведующий центральной лабораторией диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Цыганова Елена Валерьевна, к.м.н., заместитель главного внештатного специалиста по инфекционным болезням, заведующая научно-клиническим отделом Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Глухоедова Наталия Владимировна, к.м.н., врач-инфекционист научно-клинического отдела Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Литвинова Наталья Геннадьевна, врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (Москва)

Давыдова Ирина Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкогинекологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Красноруцкий Артем Владимирович, исполняющий обязанности заведующего отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Бит-Сава Елена Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующая отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)

Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Данилов Михаил Александрович, к.м.н., заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Сахин Валерий Тимофеевич, к.м.н., начальник кардиореанимации кардиоцентра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России (Москва)

Мабудзаде Чингиз Камран оглы, младший научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист-гематолог (Москва)

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-158-165



Выявление нарушений поведения с помощью опросника Ахенбаха у детей с опухолями задней черепной ямки после завершения специального лечения (пилотажное исследование)

В.Н. Касаткин¹, И.Д. Бородин², А.А. Девятерикова^{1,2}, С.Б. Малых³, А.Ф. Карелин²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБНУ «Психологический институт Российской академии образования»; Россия, 125009 Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4

Контакты: Алена Андреевна Девятерикова alena.devaterikova@gmail.com

Введение. Увеличение продолжительности жизни детей, перенесших онкологические заболевания, ставит перед врачами, психологами и реабилитологами новые задачи по оценке последствий заболевания и его лечения. У детей, перенесших онкологические заболевания, часто встречаются нарушения поведения, снижение фона настроения, а также хроническая усталость.

Цель исследования – выявить предикторы поведенческих нарушений у детей, перенесших онкологические заболевания центральной нервной системы.

Материалы и методы. В исследование были включены 52 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с опухолями центральной нервной системы. Медиана времени после завершения терапии составила 18 (3–117) мес.

Результаты. Показано, что степень злокачественности опухоли и объем лучевой терапии связаны с нарушением поведения у детей, перенесших онкологические заболевания. У таких детей выявлен сниженный фон настроения, причем чем старше ребенок, тем вероятность снижения фона настроения выше. Данный показатель также связан с использованием препарата винкристин. Дети, у которых есть остаточная опухоль, чаще предъявляют жалобы на неприятные ощущения в теле. Несмотря на специфику их лечения, все дети предъявляют жалобы на постоянную усталость, которая влияет на их повседневную активность.

Заключение. Выявлены факторы, которые связаны с поведенческими нарушениями у детей, перенесших онкологические заболевания центральной нервной системы.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, детский рак, винкристин, нарушения поведения, депрессия, хроническая усталость, ремиссия, отсроченный эффект лечения

Для цитирования: Касаткин В.Н., Бородин И.Д., Девятерикова А.А. и др. Выявление нарушений поведения с помощью опросника Ахенбаха у детей с опухолями задней черепной ямки после завершения специального лечения (пилотажное исследование). Онкогематология 2022;17(4):158–65. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-158-165

Identification of behavioral disorders using the Achenbach questionnaire in children with tumors of the posterior cranial fossa after completion of special treatment (pilot research)

V.N. Kasatkin¹, I.D. Borodina², A.A. Devaterikova^{1,2}, S.B. Malykh³, A.F. Karelin²

¹Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

³Psychological Institute of Russian Academy of Education; Build. 4, 9 Makhovaya St., Moscow 125009, Russia

Contacts: Alena Andreevna Devaterikova alena.devaterikova@gmail.com

Background. The increase in life expectancy of children who survived cancer leads to new tasks for doctors, psychologists and rehabilitation specialists to assessing the consequences of the experienced disease and its treatment. The most common disorders in children who have survived oncological diseases are behavioral disorders, a decrease in mood background, as well as chronic fatigue.

Aim. To identify predictors of behavioral disorders in children who have survived central nervous system oncological diseases.

Materials and methods. The study involved 52 children with central nervous system tumors aged 6 to 17 years. The median time after completion of therapy in this group of patients was 18 (3–117) months.

Results. As a result of the study, it was shown that such treatment parameters as the degree of tumor malignancy and the radiation therapy volume are associated with behavioral disorders in children who have survived cancer. In such children, a reduced mood background was revealed, and the older the child, the higher the probability of a reduced mood background. A reduced mood background is also associated with the use of vincristine preparation. Children who have a residual tumor are more likely to complain of unpleasant sensations in the body. All children, despite the specifics of their treatment, complain of constant fatigue, which affects their daily activity.

Conclusion. Thus, factors that are associated with behavioral disorders in children who have survived oncological diseases in the central nervous system were identified.

Keywords: central nervous system tumors, childhood cancer, vincristine, behavioral disorders, depression, chronic fatigue, remission, delayed effect of treatment

For citation: Kasatkin V.N., Borodina I.D., Deviatierikova A.A. et al. Identification of behavioral disorders using the Achenbach questionnaire in children with tumors of the posterior cranial fossa after completion of special treatment (pilot research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):158–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-158-165

Введение

Успехи современной медицины приводят к тому, что многие заболевания, казавшиеся еще совсем недавно неизлечимыми, в настоящее время успешно поддаются терапии. Так, по данным оценки эффективности современных высокотехнологичных методов лечения новообразований головного мозга большинства нозологических форм у детей, не менее 60–70 % пациентов (при отдельных нозологических вариантах – более 90 %) имеют стойкую ремиссию или стабилизацию заболевания при длительных сроках наблюдения [1].

Однако локализация опухолевого процесса и высокая токсичность используемых методов лечения приводят к длительному нарушению функционирования практически всех органов и систем организма. Более 80 % излеченных детей с опухолями центральной нервной системы являются инвалидами или становятся ими во взрослом возрасте [2].

Нормальная, соответствующая возрасту физическая, психологическая и социальная активность для данного контингента пациентов становится малодоступной, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему ухудшению качества жизни даже спустя годы после завершения лечения [3–5].

Среди всех проблем, осложняющих жизнь пациентов после завершения лечения онкологического заболевания, особое место занимают проблемы их повторной адаптации к обычной среде [6]. Дети предъявляют жалобы на трудности в общении и сниженный фон настроения, который может быть предвестником депрессивного состояния [7]. Поэтому одними из важных задач восстановительного периода являются качественная и количественная оценка трудностей социального взаимодействия, а также определение предикторов нарушений, связанных с особенностями перенесенного лечения, что позволит в будущем, еще до возникновения тяжелых отклонений, корректиро-

вать и предотвращать поведенческие нарушения у этой группы пациентов [8].

Поведенческие нарушения являются частью психологических проблем, возникающих как поздние эффекты терапии [9]. Блок психологических проблем влечет за собой адаптационные проблемы, которые в будущем могут приводить к трудностям в школьном обучении, депрессии или тревожности [9–11].

Цель исследования – выявить предикторы поведенческих нарушений у детей, перенесших онкологические заболевания центральной нервной системы.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 ребенка с опухолями центральной нервной системы, локализованными в задней черепной ямке мозжечка. Медиана возраста пациентов составила 11 (6–17) лет. Все пациенты проходили реабилитацию после завершения специального лечения в Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Медиана времени после завершения терапии составила 18 (3–117) мес (табл. 1).

В реабилитационном центре дети и их родители (законные представители) заполняли опросник Томаса Ахенбаха (Achenbach child behavior checklist) [12], данные которого были направлены на оценку эмоциональных и поведенческих проблем у подростков. Этот опросник применяется для оценки поведения и эмоционального статуса детей и подростков во всем мире, при этом он адаптирован как для нормотипичных детей, так и для детей, которые имеют в анамнезе такие заболевания, как ранний детский аутизм [13], синдром дефицита внимания и гиперактивности [14], вирус иммунодефицита человека [15] и др. Также опросник активно применяется среди детей, перенесших рак, для оценки эмоционально-поведенческого состояния [11, 16, 17].

Таблица 1. Характеристика пациентов с опухолями задней черепной ямки после завершения специального лечения (n = 52)

Table 1. Characteristics of patients with posterior cranial fossa tumors after completion of special treatment (n = 52)

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	31	59,62
женский female	21	40,38
Степень злокачественности опухоли: Degree of tumor malignancy:		
высокая (grade III–IV) high (grade III–IV)	34	65,38
низкая (grade I–II) low (grade I–II)	18	34,62
Гистологический диагноз: Histological diagnosis:		
медуллобластома medulloblastoma	28	53,86
пилоидная астроцитома (1 из них – ствола головного мозга) piloid astrocytoma (1 of them is the brain stem)	14	26,92
анапластическая эпендимом anaplastic ependymoma	5	9,62
астроцитома grade II grade II astrocytoma	2	3,84
анапластическая астроцитома anaplastic astrocytoma	1	1,92
глиома ствола головного мозга (не верифицированная) без признаков малигнизации по данным магнитно- резонансной томографии brain stem glioma (not verified) without signs of malignancy according to MRI	1	1,92
ганглиogliома ganglioglioma	1	1,92
Терапия (медиана возраста на момент заболевания 7 (3–16) лет): Therapy (median age at the time of the disease 7 (3–16) years):		
операция + лучевая терапия + химиотерапия surgery + radiation therapy + chemotherapy	32	61,54
операция + лучевая терапия surgery + radiation therapy	5	9,62
операция surgery	13	25,00
лучевая терапия radiation therapy	1	1,92
наблюдение observation	1	1,92
Протокол терапии: Therapy protocol:		
HIT 2000/2008/2014 (+HIT REZ 2005 при рецидиве) HIT 2000/2008/2014 (+HIT REZ 2005 in case of relapse)	33	64,07
HIT HGG 2007	1	1,92
SIOP LGG 2004/2010	15	28,25
индивидуальный individual	2	3,84
наблюдение observation	1	1,92

Лучевая терапия (n = 38): Radiation therapy (n = 38):		
краниоспинальное облучение с бустом на заднюю черепную ямку craniospinal irradiation with a boost on the posterior cranial fossa	28	73,70
краниоспинальное облучение с бустом на ложе опухоли craniospinal irradiation with a boost on the tumor bed	5	13,15
локальная лучевая терапия на ложе опухоли local radiation therapy on the tumor bed	5	13,15
Редукция дозы краниоспинального облучения (n = 29): Reduction of craniospinal irradiation dose (n = 29):		
без редукции without reduction	23	79,31
с редукцией with reduction	6	20,69
Применение винкристина: Use of vincristine:		
да yes	30	57,69
нет no	22	42,31
Применение высокодозного и/или интрате- кального введения метотрексата: Use of high-dose and/or intrathecal methotrexate administration:		
да yes	3	5,77
нет no	49	94,23
Применение ломустина: Use of lomustine:		
да yes	29	55,77
нет no	23	44,23
Применение карбоплатина: Use of carboplatin:		
да yes	5	9,62
нет no	47	90,38
Применение циклофосамида: Use of cyclophosphamide:		
да yes	3	5,77
нет no	49	94,23
Применение этопозид Use of etoposide:		
да yes	3	5,77
нет no	49	94,23
Применение темозоломида: Use of temozolomide:		
да yes	2	3,84
нет no	50	96,16
Состояние опухолевого процесса на момент обследования: Tumor status at the time of examination:		
ремиссия remission	41	78,85
остаточная опухоль со стадией стабилизации заболевания residual tumor with disease stabilization	11	21,15

Данный опросник был адаптирован для российской выборки в 2004 г. [18]. Опросник состоит из 2 частей: 1-я – самоотчет, который заполняет ребенок, 2-я – опросник для родителя (законного представителя), в котором он оценивает поведение ребенка. Тест состоит из 112 утверждений, каждое из которых оценивается баллами 0, 1, 2.

Результаты опросника делятся на первичные шкалы (замкнутость (withdrawn), соматические проблемы (somatization), тревожность (anxiety/depression), нарушение социализации (socialization), проблемы мышления (thought problems), проблемы с вниманием (attention problems), делинквентное поведение (delinquency), агрессия (aggression)) и производные шкалы (показатель внутренних проблем (internalization), показатель внешних проблем (externalization)).

Медицинские параметры пациентов были взяты из медицинских карт, анамнеза заболевания. Проведен корреляционный анализ Пирсона.

Результаты

Проведен дескриптивный анализ данных опросника Ахенбаха, который показал, что существенная часть детей, перенесших онкологические заболевания задней черепной ямки, имеют поведенческие нарушения (табл. 2).

Следует отметить, что родители оценивают поведение своего ребенка более проблемным, чем он сам (общий балл 28 % против 15 %). При этом дети имеют в основном внутренние, эмоциональные проблемы (тревожность, депрессия – 23 %), в то время как родители больше фиксируют трудности во внешних поведенческих паттернах (замкнутость – 34 %, соматические проблемы – 32 %). И дети, и родители выделяют трудности в общении (социальные проблемы – 26 и 28 % соответственно).

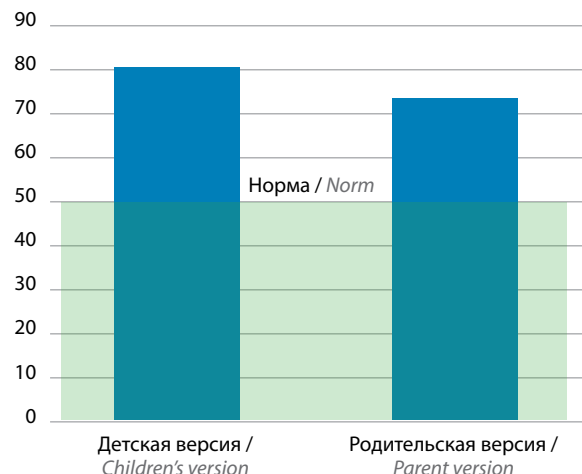


Рис. 1. Общий балл детской и родительской версий опросника Ахенбаха
Fig. 1. Total score in the child and parent form of the Achenbach questionnaire

В целом примерно треть детей с опухолями задней черепной ямки имеют поведенческие трудности, выраженные в общем балле опросника Ахенбаха как по самоотчету, так и по внешней оценке со стороны родителей (рис. 1).

Был оценен вклад медицинских параметров лечения ребенка в полученные результаты по опроснику Ахенбаха. Проведенный анализ продемонстрировал, что ответы родителей не имеют значимых связей с показателями по опроснику Ахенбаха ($r > 0,29$), в отличие от данных самоотчета ребенка (рис. 2).

Выявлено наличие значимых связей степени злокачественности опухоли с трудностями в общении ($r = 0,36$). Наличие депрессивного фона настроения имеет связь с возрастом пациента ($r = 0,29$) (чем старше ребенок, тем сильнее выражен у него депрессивный фон), наличием остаточной опухоли у ребенка ($r = 0,34$), количеством методов лечения ($r = 0,33$) и объемом

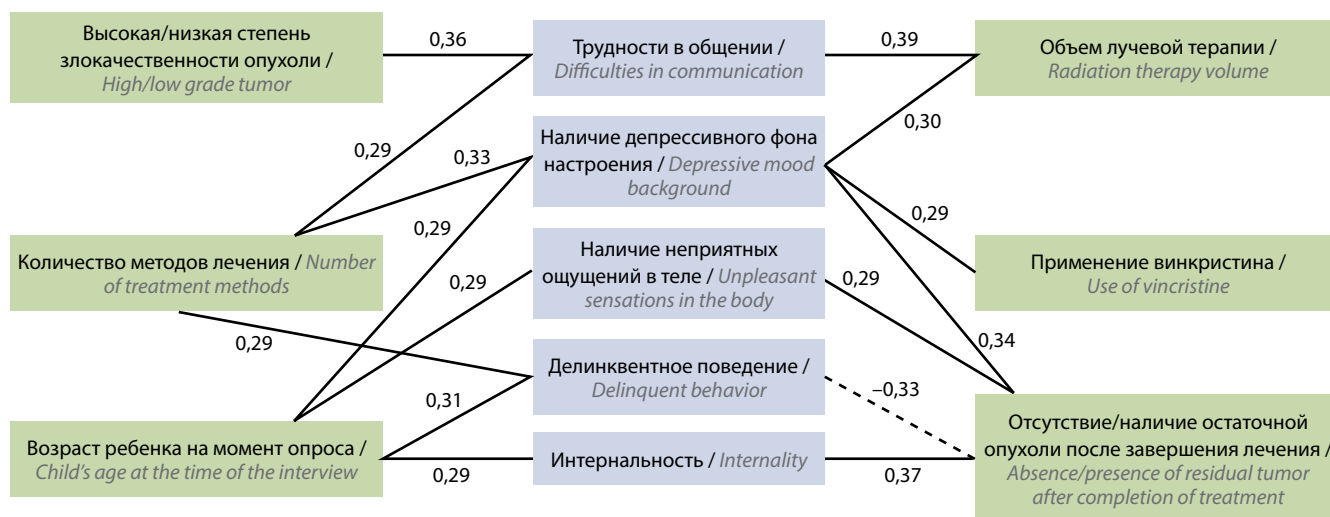


Рис. 2. Корреляционные связи данных шкал опросника Ахенбаха с медицинскими параметрами
Fig. 2. Correlations of Achenbach questionnaire scales with medical parameters

Таблица 2. Показатели опросника Ахенбаха

Table 2. Parameters of the Achenbach questionnaire

Версия опросника Questionnaire version	Параметр Parameter	Среднее значение Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Мини- мальное значение Minimum value	Макси- мальное значение Maximum value	Норма Norm	Число детей с показателями выше нормы, n (%) Number of children with above-normal values, n (%)
Детская Children's	Замкнутость Withdrawn	55,96	11,29	50	79	<65	7 (13)
	Соматические проблемы Somatic problems	56,94	9,19	50	91		5 (9)
	Тревожность, депрессия Anxiety, depression	58,38	9,40	50	84		12 (23)
	Социальные проблемы Social problems	61,00	8,33	50	88		14 (26)
	Трудности в мышлении Difficulties in thinking	53,16	5,24	50	69		3 (5)
	Трудности во внимании Difficulties in attention	59,56	10,19	50	86		14 (26)
	Делинквентное поведение Delinquent behavior	54,26	5,12	50	67		2 (3)
	Агрессия Aggression	54,98	6,30	50	68		5 (9)
	Интернальность Internality	55,36	11,02	26	87		8 (15)
	Экстернальность Externality	49,88	10,21	27	69		2 (3)
	Общий балл Total score	54,02	11,34	23	82		8 (15)
Роди- тельская Parent	Замкнутость Withdrawn	61,78	10,53	50	83	<60	18 (34)
	Соматические проблемы Somatic problems	60,67	9,73	50	82		17 (32)
	Тревожность, депрессия Anxiety, depression	59,02	8,84	50	82		9 (17)
	Социальные проблемы Social problems	61,90	8,61	50	81		15 (28)
	Трудности в мышлении Difficulties in thinking	54,92	6,92	50	73		6 (11)
	Трудности во внимании Difficulties in attention	59,00	7,63	50	84		10 (19)
	Делинквентное поведение Delinquent behavior	54,41	5,66	50	67		2 (3)
	Агрессия Aggression	54,86	6,43	50	73		4 (7)
	Интернальность Internality	60,10	11,84	33	82		19 (36)
	Экстернальность Externality	50,92	9,97	32	72		3 (5)
	Общий балл Total score	56,49	11,24	24	74		15 (28)

лучевой терапии ($r = 0,30$). Также отмечается связь выраженности депрессивного фона с перенесенной химиотерапией винкристином ($r = 0,29$).

Неприятные ощущения в теле связаны с возрастом пациента ($r = 0,29$) (чем старше ребенок, тем больше выражен этот феномен), наличием остаточной опухоли ($r = 0,29$). Делинквентное поведение связано с возрастом ($r = 0,31$), количеством методов лечения ($r = 0,29$) и имеет образную связь с наличием остаточной опухоли ($r = -0,33$). Интернальность напрямую связана с возрастом пациента на момент обследования ($r = 0,29$) и наличием у него остаточной опухоли ($r = 0,37$).

Значимой корреляции с когнитивными функциями ребенка не выявлено. Не имели значения также возраст на момент начала заболевания и срок после завершения лечения.

Обсуждение

Онкологические заболевания могут приводить к изменению поведения ребенка, что связано с продолжительным и болезненным лечением [19]. В настоящем исследовании выявлены связи отдельных параметров лечения с последующими нарушениями поведения. Так, степень злокачественности опухоли связана с трудностями ребенка в общении, поскольку чем выше данный показатель, тем продолжительнее лечение (из-за большего количества методов специального лечения) и, следовательно, длительнее пребывание ребенка в стационаре (часто продолжительность пребывания в больнице составляет несколько лет и ребенок находится в отрыве не только от сверстников, но и от родственников) [20]. В психологии для описания такого феномена используется понятие госпитализма [19]. Трудности общения также связаны с объемом лучевой терапии. Так, пациенты, перенесшие облучение всех отделов центральной нервной системы, имели большие проблемы в этом отношении, чем дети, получившие лучевую терапию только на локальный участок головного мозга в задней черепной ямке. С одной стороны, это связано с длительностью облучения и, следовательно, с длительностью пребывания в стационаре; с другой стороны, облучение всего объема головного мозга само по себе вызывает у пациентов поведенческие отклонения.

Дети, перенесшие онкологические заболевания, предъявляют жалобы на постоянную усталость, отсутствие мотивации [21]. Оценка эмоционально-поведенческого состояния с помощью опросника Ахенбаха показала, что у детей данной категории часто наблюдается депрессивный фон настроения [22]. Чем старше ребенок, тем выше депрессивный фон настроения, причем это состояние не зависит от срока завершения терапии или возраста пациента на момент заболевания. Более старшие дети лучше оценивают, что с ними происходит, тяжесть заболевания, трудность восстановления после лечения, что также может провоцировать

снижение настроения. С депрессивным состоянием также связано наличие остаточной опухоли после завершения лечения.

Интересно, что наличие депрессивного фона настроения имеет связь с использованием препарата винкристин в качестве компонента противоопухолевой терапии. Как следует из описания токсического воздействия препарата, он способен вызывать депрессию во время непосредственного приема, однако в качестве элемента поздней токсичности этот эффект не описан. Возможно, воздействие препарата на фон настроения имеет вторичную природу и развивается при таких поздних токсических эффектах, как полинейропатия, снижение или потеря чувствительности, снижение мышечной силы, глубоких сухожильных рефлексов, изолированные парезы и параличи, способные значимо влиять на общее состояние пациента и качество его жизни.

Дети, имеющие остаточную опухоль после завершения лечения в стадии стабилизации, достоверно чаще остальных предъявляют жалобы на наличие неприятных ощущений в теле, хотя частота встречаемости у них клинических диагнозов, которые могли бы провоцировать эти симптомы, не выше, чем у пациентов в ремиссии. Возможно, это связано с тем, что таким пациентам нужен пожизненный контроль над опухолью, требующий частых визитов к врачам, т.е. существует объективная необходимость постоянно обращать внимание на самочувствие, что может приводить к ипохондрии. Неприятные ощущения в теле чаще беспокоят детей старшего возраста, так как они более осознанно относятся к рискам своего заболевания и возможности его прогрессирования в будущем.

Чем старше ребенок, тем чаще встречается девиантное поведение. Это, возможно, связано с тем, что у ребенка были проблемы с прохождением пубертата, не решены какие-либо конфликты и не пройдены некоторые этапы взросления из-за феномена госпитализма, ассоциированного с длительностью терапии. Ребенок не может найти свое место в обществе, общество его не принимает, и он ищет способ выделиться или что-то доказать окружающим. Причиной того, что ребенок, находящийся в ремиссии, ведет себя несогласованно с нормами общества, может являться то, что родители зачастую стараются предоставить больше свободы ребенку, не ограничивают его действия, так как он уже многое пережил, кроме того, закончил лечение и теперь может проводить время так, как раньше не мог себе позволить. Причем, чем старше ребенок, тем выше вероятность такого развития событий. Наличие остаточной опухоли и, как следствие, большая обеспокоенность за жизнь и здоровье ребенка, наоборот, обязывают к большему контролю за поведением и согласованностью с общепринятыми нормами.

Чем старше ребенок, тем с большей вероятностью он берет ответственность за свою жизнь. Наличие остаточной опухоли также делает его более ответственным,

так как у него высока вероятность повторного лечения в будущем.

Таким образом, результаты нашего пилотажного исследования показали, что существует взаимосвязь между наличием и лечением опухоли головного мозга и определенными эмоционально-личностными трудностями ребенка, перенесшего такое лечение.

Заключение

Прорывы в медицине в целом и в лечении онкологических заболеваний у детей в частности являются мотивацией для исследования реабилитации детей. После излечения заболевания перед другими специалистами стоит задача интеграции ребенка в социум. Прежде чем начинать интеграцию, следует определить «слабые звенья» детей, перенесших онкологические за-

болевания. Для этого необходимо проводить обследования и тестирования детей, подбирать действующие методики.

В нашем пилотажном исследовании показана взаимосвязь между лечением, наличием остаточной опухоли, количеством методов специального лечения, применением препаратов и поведением, эмоциональным фоном детей, перенесших онкологические заболевания.

Ограничение исследования заключается в том, что проведенный анализ не предполагает наличия причинно-следственной связи, однако полученные результаты поднимают вопрос о том, что необходимы более серьезные исследования данной проблемы на значительно больших объемах выборки и с использованием более сложного математического анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014;(1):7–11.
Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2014;(1):7–11.
2. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб.: Гиппократ, 2011. 183 с.
Kolygin B.A., Kuleva S.A. Consequences of antitumor therapy in children. Saint Petersburg: Gippokrat, 2011. 183 p.
3. Packer R.J., Spoto R., Atkins T.E. et al. Quality of life in children with primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Pediatr Neurosci* 1987;13(4):169–75. DOI: 10.1159/000120325
4. Kulkarni A.V., Piscione J., Shams I., Bouffet E. Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(3):235–40. DOI: 10.3171/2013.6.PEDS12535
5. Kristiansen I., Strinnholm M., Strömberg B., Frisk P. Clinical characteristics, long-term complications and health-related quality of life (HRQoL) in children and young adults treated for low-grade astrocytoma in the posterior fossa in childhood. *J Neurooncol* 2019;142(1):1–8. DOI: 10.1007/s11060-018-03085-9
6. Lassaletta A., Bouffet E., Mabbott D., Kulkarni A.V. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv System* 2015;31(10):1877–90. DOI: 10.1007/s00381-015-2829-9
7. Bell H., Ownsworth T., Lloyd O. et al. A systematic review of factors related to children's quality of life and mental health after brain tumor. *Psychooncology* 2018;27(10):2317–26. DOI: 10.1002/pon.4850
8. Lanier J.C., Abrams A.N. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. *Cancer* 2017;123(4):551–9. DOI: 10.1002/cncr.30238
9. Mulhern R.K., Wasserman A.L., Friedman A.G., Fairclough D. Social competence and behavioral adjustment of children who are long-term survivors of cancer. *Pediatrics* 1989;83(1):18–25.
10. Sands S.A., Milner J.S., Goldberg J. et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 2005;103(4):302–11. DOI: 10.3171/ped.2005.103.4.0302
11. Anderson A., Wilkening G.N., Filley C.M. et al. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 1997;26(5):255–60. DOI: 10.1159/000121200
12. Bordin I.A., Rocha M.M., Paula C.S. et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. *Cad Saude Publica* 2013;29(1):13–28. DOI: 10.1590/s0102-311x2013000100004
13. Havdahl K.A., von Tetzchner S., Huerta M. et al. Utility of the child behavior checklist as a screener for autism spectrum disorder. *Autism Res* 2016;9(1):33–42. DOI: 10.1002/aur.1515
14. Hong N., Comer J.S. High-end specificity of the attention-deficit/hyperactivity problems scale of the child behavior checklist for ages 1.5–5 in a sample of young children with disruptive behavior disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 2019;50(2):222–9. DOI: 10.1007/s10578-018-0834-4
15. Familiar I., Ruisenor-Escudero H., Giordani B. et al. Use of the behavior rating inventory of executive function and child behavior checklist in ugandan children with HIV or a history of severe malaria. *J Dev Behav Pediatr* 2015;36(4):277–84. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000149
16. Spirito A., Stark L.J., Cobiella C. et al. Social adjustment of children successfully treated for cancer. *J Pediatr Psychol* 1990;15(3):359–71. DOI: 10.1093/jpepsy/15.3.359
17. Krattenmacher T., Kühne F., Ernst J. et al. Parental cancer: Factors associated with children's psychosocial adjustment – a systematic review. *J Psychosom Res* 2012;72(5):344–56. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.01.011
18. Малых С.Б., Гиндина Е.Д., Кузнецова И.В., Лобаскова М.М. Диагностика поведенческих и эмоциональных проблем у детей и подростков: стандартизация родительской формы Опросника Т. Ахенбаха на российской выборке. Психолого-педагогическое сопровождение субъектов образовательного процесса. Проблемы внедрения психолого-педагогических исследований в систему образования, 2004; Часть 2. Malykh S.B., Gindina E.D., Kuznetsova I.V., Lobaskova M.M. Diagnostics of behavioral and emotional problems in children and adolescents: standardization of the parental form of T. Achenbach's Questionnaire on the Russian sample. Psychological and pedagogical support of subjects of the educational process. Problems of the introduction of psychological and pedagogical research into the education system, 2004; Part 2.
19. Свистунова Е.В. Как ребенок воспринимает болезнь. Медицинская сестра 2012;(2):47–52. Svistunova E.V. How does the child perceive illness? *Meditinskaya sestra = Nurse* 2012;(2):47–52.
20. Yeole U., Hegde S., Gothwal M. et al. What happens after therapy? Quality of life and neurocognitive functions of children with malignant posterior fossa tumors after adjuvant therapy. *Neurol India* 2021;69(5):1293–301. DOI: 10.4103/0028-3886.329599

21. Karimi M., Cox A.D., White S.V., Karlson C.W. Fatigue, physical and functional mobility, and obesity in pediatric cancer survivors. *Cancer Nurs* 2020;43(4):E239–45. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000712
22. Prussien K.V., Murphy L.K., Gerhardt C.A. et al. Longitudinal associations among maternal depressive symptoms, child emotional caretaking, and anxious/depressed symptoms in pediatric cancer. *J Fam Psychol* 2018;32(8):1087–96. DOI: 10.1037/fam0000463

Вклад авторов

В.Н. Касаткин: разработка дизайна исследования;

И.Д. Бородина, А.А. Девятерикова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка рукописи;

С.Б. Малых, А.Ф. Карелин: рецензирование рукописи.

Authors' contributions

V.N. Kasatkin: study design development;

I.D. Borodina, A.A. Deviatkova: data collection, analysis of obtained data, article writing;

S.B. Malykh, A.F. Karelin: article review.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Касаткин / V.N. Kasatkin: <https://orcid.org/0000-0001-9120-7266>

И.Д. Бородина / I.D. Borodina: <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>

А.А. Девятерикова / A.A. Deviatkova: <https://orcid.org/0000-0002-7666-1089>

С.Б. Малых / S.B. Malykh: <https://orcid.org/0000-0002-3786-7447>

А.Ф. Карелин / A.F. Karelin: <https://orcid.org/0000-0001-6383-2822>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке системы грантовой поддержки научных проектов ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (проект 212202-2-000).

Funding. The work was supported financially by the Peoples' Friendship University of Russia grant support system for scientific projects (project 212202-2-000).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол № 10/2017 от 12.12.2017) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study 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 (Protocol No. 10/2017 dated 12.12.2017) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

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

Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы

А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков

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

Контакты: Анастасия Николаевна Васильева vasilnastia@yandex.ru

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома (Т-ОЛЛ) – агрессивное гематологическое заболевание. Современные протоколы программной комбинированной химиотерапии позволяют достичь 5-летней общей выживаемости 60–90 % в разных возрастных группах, однако рецидивы и рефрактерные формы Т-ОЛЛ остаются некурабельными ситуациями. За последние десятилетия было проведено множество исследований, направленных на изучение патогенеза этого варианта лейкоза, и обнаружено, что в многоступенчатом процессе лейкогенеза задействованы различные сигнальные пути. Это открывает перспективы для таргетной терапии. В настоящем обзоре мы предоставляем обновленную информацию о патогенезе Т-ОЛЛ, возможностях для внедрения таргетной терапии и проблемах, которые еще предстоит решить.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, молекулярно-генетический профиль, *NOTCH1*

Для цитирования: Васильева А.Н., Алешина О.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы. Онкогематология 2022; 17(4):166–76. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-166-176

Molecular genetic abnormalities in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a literature review

A.N. Vasileva, O.A. Aleshina, B.V. Biderman, A.B. Sudarikov

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

Contacts: Anastasiya Nikolaevna Vasileva vasilnastia@yandex.ru

T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-ALL) is an aggressive hematological disease. Modern polychemotherapy protocols allow achieving a 5-year overall survival of 60–90 % in different age groups, however, relapses and refractory forms of T-ALL remain incurable. Over the past decades, the pathogenesis of this variant of leukemia has been studied in many trials, and it has been found that various signaling pathways are involved in the multi-step process of leukemogenesis. This opens the way for targeted therapy.

In this review, we provide an update on the pathogenesis of T-ALL, opportunities for introducing targeted therapies, and issues that remain to be addressed.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, *NOTCH1*

For citation: Vasileva A.N., Aleshina O.A., Biderman B.V., Sudarikov A.B. Molecular genetic abnormalities in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):166–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-166-176

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – клональное заболевание системы крови, возникающее вследствие мутаций в Т- или В-клетках-предшественниках. ОЛЛ наиболее часто возникает в детском возрасте.

Несмотря на агрессивное течение заболевания, в настоящее время удалось значительно улучшить долгосрочные результаты терапии: 5-летняя общая выживаемость у детей составляет около 90 % [1–3]. Среди взрослого населения ОЛЛ составляет менее 1 % всех новообразований [4].

Несмотря на адаптацию детских протоколов для взрослых и даже включение таргетных препаратов в терапию, добиться результатов, полученных у детей (5-летняя общая выживаемость — 80–90 %), среди взрослой когорты больных пока не удастся (5-летняя общая выживаемость — 60–70 %) [5].

Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) развивается в результате накопления генетических повреждений в Т-клетках-предшественниках, что приводит к остановке дифференцировки и активной пролиферации незрелых предшественников. На долю Т-ОЛЛ приходится примерно 25 % всех случаев ОЛЛ у взрослых [6]. Молекулярно-генетические аномалии при Т-ОЛЛ в настоящее время широко в клинической практике не определяются, поскольку для данного варианта заболевания характерно вовлечение широкого спектра генов и сигнальных путей, в связи с чем таргетная терапия Т-ОЛЛ в настоящее время практически отсутствует.

Общий ответ при применении современных протоколов и у детей, и у взрослых достигает 80–95 %, но, несмотря на это, в течение первых 2 лет после терапии у детей развивается рецидив заболевания в 20 %, у взрослых — в 40 % случаев [7]. При этом для В-клеточного ОЛЛ в настоящее время разработаны новые высокоэффективные подходы к лечению, которые позволяют достичь 80 % ответа во 2-й линии терапии (блинату-моаб, инотузумаб озогамидин, ингибиторы тирозинкиназ нового поколения, Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена (CAR-T)). Включение данных подходов в терапию 1-й линии уже сейчас показывает значимое улучшение результатов лечения В-клеточного ОЛЛ. Напротив, для Т-ОЛЛ терапия 2-й линии крайне ограничена, ее эффективность в виде достижения общего ответа не превышает 50 % при применении схем, содержащих неларабин или венетоклакс, а в течение 2–3 лет наблюдения все пациенты с рецидивом Т-ОЛЛ погибают. Таким образом, крайне актуально определение новых генетических мишеней в целях разработки высокоэффективных методов терапии Т-ОЛЛ, которые могли бы изменить исход лечения больных Т-ОЛЛ, в том числе с резистентными и рецидивирующими формами.

Генетический профиль Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Основные этапы патогенеза Т-ОЛЛ включают нарушение регуляции процессов транскрипции онкогенов/онкосупрессоров, передачи сигналов в сигнальном пути Notch, регуляции клеточного цикла, передачи тирозинкиназных сигналов, эпигенетические нарушения. Далее мы последовательно рассмотрим значение этих этапов в патогенезе Т-ОЛЛ.

Транскрипционные факторы, участвующие в развитии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Нарушение регуляции генов факторов транскрипции является отличительной чертой острого лейкоза

[8]. Ранее результаты исследований показали, что при Т-ОЛЛ несколько генов сверхэкспрессированы из-за хромосомных транслокаций с участием регуляторного элемента гена Т-клеточного рецептора (*TCR*), который усиливает экспрессию генов *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *LMO2*, *TLX1/HOX11* и *TLX3/HOX11L2* [9–14].

Важно отметить, что изучение профиля экспрессии генов показало, что случаи Т-ОЛЛ можно разделить на несколько взаимоисключающих подгрупп на основе экспрессии онкогенных факторов транскрипции: 1) *TAL+* (*TAL1*, или *TAL2* с *LMO2*, или *LMO1*); 2) *TLX+* (*TLX1* или *TLX3*); 3) *NKX2-1+*; 4) *HOXA+*; 5) *LMO2/LYL1+*. Эти транскрипционные факторы определяют различные молекулярные пути в клетках Т-ОЛЛ (аномалии типа А) [15–17]. В дополнение к этим аномалиям сообщалось о других типах генетических изменений, которые обычно наблюдаются в различных подгруппах Т-ОЛЛ (аномалии типа В) [18–20].

Перестройки *TCR*, включающие хромосомные транслокации 14q11 (*TCR* альфа и *TCR* дельта) и 7q34 (*TCR* бета), встречаются в 35–50 % случаев Т-ОЛЛ. Несколько реже задействованы транскрипционные факторы, принадлежащие к семействам *bHLH*, *LMO* и *HOX* [21, 22].

TAL1 играет незаменимую роль в нормальном кровотоении, его экспрессия постепенно снижается во время созревания Т-клеток. В клетках больных Т-ОЛЛ ген *TAL1* аномально экспрессируется за счет хромосомных транслокаций, внутрехромосомных перестроек или мутаций в энхансере [9]. *TAL1* образует большой комплекс с несколькими факторами транскрипции и координированно регулирует нижестоящие гены-мишени, которые влияют на несколько различных клеточных механизмов. *TAL1*, *GATA3*, *RUNX1* и *MYB* регулируют друг друга, образуя положительную ауторегуляторную петлю [23]. *TAL1* также ингибирует функции Е-белка, что приводит к блоку дифференцировки. Ингибирование программы транскрипции, опосредованной Е-белком, является одним из основных механизмов Т-клеточного лейкогенеза [24]. Этот механизм может predisполагать клетки к приобретению дополнительных аномалий, таких как мутации в путях Notch и PIK3/AKT/PTEN.

В 30–35 % случаев Т-ОЛЛ обнаруживают аномальную экспрессию *TAL1* (1p32), которая возникает в результате транслокаций t(1;14)(p32;q11), t(1;7)(p32;q35) либо небольших вставок, мутаций или делеции 1p32 [25]. Экспрессия *TAL1* коррелирует с TIV-вариантом Т-ОЛЛ и благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии [18].

Каркасные белки *LMO* участвуют в формировании мультибелковых комплексов во множестве процессов развития посредством их взаимодействия с ядерным адапторным белком *LDB1* [26–28]. *LDB1* димеризуется и связывает белки *LMO* и несколько других гомеодоменов *LIM* через С-концевой *LID*-домен (*LIM-interacting domain*), что в дальнейшем определяет судьбу

клеток [29]. Различия в аффинности белков LMO к LDB1 лежат в основе тонкого равновесия, необходимого для правильного контроля транскрипции [30]. Усиленная экспрессия *LMO2* посредством хромосомных транслокаций может вызывать злокачественную трансформацию Т-клеток, например путем вытеснения *LMO4* в качестве нормального партнера по связыванию LDB1 в созревающих Т-клетках [31].

LMO1 (11p15) и *LMO2* (11p13) являются частью транскрипционного комплекса и aberrантно экспрессируются примерно в 15 % случаев Т-ОЛЛ, что обусловлено как транслокациями в локусах *TCR*, так и небольшими хромосомными делециями [19, 20, 32, 33]. Варианты Т-ОЛЛ с экспрессией *LMO1* и *LMO2* коррелируют с благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии.

Факторы транскрипции *HOX* играют важную роль в органогенезе во время развития. *TLX1* является членом семейства генов *HOX*, которое также включает *TLX2* и *TLX3*. Гиперэкспрессия генов семейств *HOX*, *TLX1* (10q24, ранее *HOX11*) и *TLX3* (5q35) — частое событие у больных Т-ОЛЛ [34]. Аномальная экспрессия *TLX1* встречается в 30 % случаев Т-ОЛЛ, является результатом транслокации t(10;14)(q24,q11), в результате которой происходит остановка созревания тимоцитов на кортикальной стадии, и коррелирует с благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии [19–20].

Гиперэкспрессия *TLX3* и *NKX2–5* возникает как результат транслокации t(5;14), прежде всего за счет того, что геном-партнером является *BCL11B* — один из основных регуляторов развития Т-клеток на ранних стадиях созревания тимоцита [35]. Гиперэкспрессия *TLX3* и *NKX2–5* определяется в 25 % случаев всех Т-ОЛЛ у детей [18, 19] и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии.

Значение сигнального пути Notch при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Все клетки организма воспринимают сигналы извне, интегрируют их и преобразуют эту информацию в соответствующие реакции с помощью нескольких сигнальных путей, к которым относятся Wnt, Sonic Hedgehog (Shh), TGF-β/BMP, PI3K/AKT, JAK/STAT и Notch.

Сигнальный путь Notch регулирует многие внутриклеточные и межклеточные сигнальные пути у большинства типов клеток. Notch-зависимые сигнальные пути регулируют пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, индуцируют неопластогенез, метастазирование, формирование метастатических ниш, а также изменяют свойства стромальных фибробластов [36]. Таким образом, нарушение активности данного сигнального пути, вызванное как точечными мутациями, так и транслокациями с вовлечением генов, кодирующих компоненты этого пути, может приводить

к неконтролируемой клеточной пролиферации и устойчивости к апоптозу.

Выделяют каноничный и неканоничный способы активации данного сигнального пути.

У млекопитающих имеется 4 рецептора Notch (Notch1–4) и 5 каноничных лигандов типа Delta-Serrate-Lag (DSL) (Jag1, Jag2, дельта-like — Dll1, Dll3 и Dll4) [37].

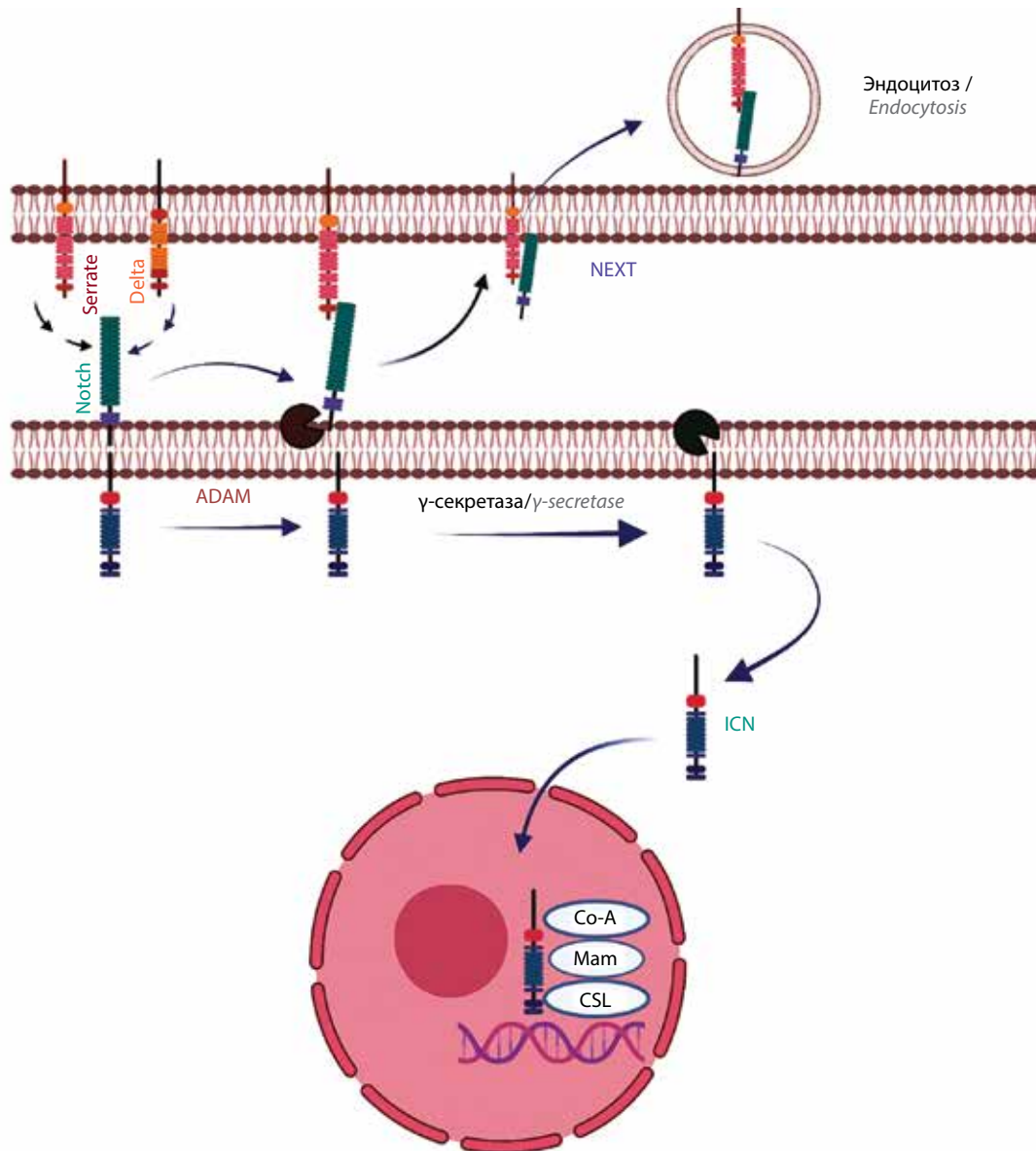
Рецепторы Notch1–4 — трансмембранные белки, синтез которых осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме, где происходят модификация домена рецептора, протеолиз фуриноподобной протеазой с образованием двудольного гетеродимерного рецептора Notch. Далее рецептор с помощью эндоцитоза попадает на внешнюю сторону плазматической мембраны для взаимодействия с лигандом [38]. Как уже говорилось, различают лиганды семейства Delta и Serrata, которые по своей сути являются трансмембранными белками, состоящими из большого внеклеточного домена и короткого внутриклеточного. После связывания рецептора с лигандом происходят эндоцитоз образовавшегося комплекса, конформационные изменения, в результате чего открывается сайт для связывания с металлопротеиназой ADAM, происходит высвобождение внеклеточного домена NEXT (Notch extracellular truncated form) (см. рисунок). Для того чтобы часть рецептора полностью открепилась от мембраны, в дальнейшем происходит протеолиз γ-секретазой, образуется ICN (внутриклеточный домен), состоящий из доменов JM, RAM, ANK, TAD и PEST, транспорт которого и происходит в ядро клетки [38].

В отсутствие ICN ДНК-связывающий белок CSL связывается с корепрессорными белками и гистондеацетилазами (HDAC) для подавления транскрипции генов-мишеней. Однако в случае образования ICN и его поступления в ядро клетки происходит его связывание с транскрипционным фактором CSL и кофактором Mam/MAML1–3, в результате чего этот трехбелковый комплекс активирует транскрипцию. По окончании транскрипции ICN подвергается протеасомной деградации [38].

Неканоничная передача сигналов Notch отличается от каноничной тем, что она может инициироваться неканоничным лигандом или может не требовать расщепления рецептора Notch. Альтернативно в некоторых формах неканоничной передачи сигналов CSL не участвует, что может отражать взаимодействия с другими сигнальными путями выше взаимодействия ICN–CSL [39].

Активация сигнального пути Notch в гемопоэтических клетках происходит при их взаимодействии друг с другом и со стромальными клетками костного мозга, экспрессирующими Notch-лиганды. Стоит отметить, что экспрессия данных лигандов наблюдается также в тимусе.

NOTCH1 управляет нормальным развитием Т-лимфоцитов и обеспечивает важный механизм выживания,



Активация сигнального пути Notch1. Лиганд Notch (Jag1, Jag2, Dll1 и Dll4) связывается с рецептором Notch (Notch1, Notch2, Notch3 и Notch4). Далее происходят эндоцитоз образовавшегося комплекса, конформационные изменения, связывание с металлопротеиназой ADAM и высвобождение домена NEXT. Рецептор полностью открепляется от мембраны, происходит протеолиз γ -секретазой, образуется ICN, транспорт которого и происходит в ядро клетки. ICN связывается с транскрипционным фактором CSL и кофактором Mat/MAML1–3, в результате чего этот трехбелковый комплекс активирует транскрипцию (создан с помощью сайта <https://biorender.com/>)

Notch1 signaling pathway activation. The Notch ligand (Jag1, Jag2, Dll1 and Dll4) binds to the Notch receptor (Notch1, Notch2, Notch3 and Notch4). Then, endocytosis of the resulting complex, conformational changes, binding to ADAM metalloprotease, and release of the NEXT domain occur. The receptor is completely detached from the membrane, proteolysis occurs by γ -secretase, and ICN is formed, which is transported to the cell nucleus. ICN binds to the CSL transcription factor and the Mam/MAML1–3 cofactor, causing this three-protein complex to activate transcription (created using <https://biorender.com/>)

пролиферации и процессы метаболизма дифференцирующихся тимоцитов. Влияние на рост клеток усиливается за счет воздействия MYC [40–42]. Кроме этого, Notch1 активирует путь mTOR/AKT и увеличивает поглощение глюкозы созревающими тимоцитами [43].

В недавних исследованиях показано, что активация пути Notch может индуцировать несколько нижестоящих сигнальных путей и мишеней, включая путь NF- κ B и фактор транскрипции MYC [40–42]. Активирующие мутации гена *NOTCH1* при Т-ОЛЛ приводят либо к независимому от лиганда расщеплению и активации

Notch1 (мутации в домене HD), либо к повышению активной ICN-формы белка (мутации в домене PEST) [38, 44–46].

Сообщается и об альтернативном механизме активации Notch1 при Т-ОЛЛ в виде потери функции гена *FBXW7*. FBXW7 представляет собой убиквитинлигазу E3, ответственную за убиквитин-опосредованную деградацию нескольких регуляторов клеточного цикла, включая Notch1, таким образом, FBXW7 регулирует период полужизни ICN. FBXW7 оказывает влияние на Notch1, связывая дегрон, расположенный в домене

PEST. Мутации *FBXW7*, отменяющие распознавание Notch1 с помощью *FBXW7*, приводят к ингибированию деградации активированной формы Notch1 [43–46].

Существуют другие белки убиквитинлигазы, отличные от E3, которые взаимодействуют с ICN и, таким образом, влияют на передачу сигналов Notch. Однако об этих взаимодействиях известно относительно мало, а некоторые из них наблюдаются только в условиях сверхэкспрессии генов, кодирующих иные белки убиквитинлигазы [43–46].

Более чем в 60 % случаев Т-ОЛЛ наблюдается aberrantная экспрессия *NOTCH1*, в 10–15 % случаев встречаются мутации в *FBXW7* (4q31.3), что коррелирует с благоприятным прогнозом при проведении программной терапии [47].

Нарушение регуляции клеточного цикла при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Деление клетки — строго регулируемый процесс. Клеточный цикл состоит из нескольких фаз: G_0 (состояние покоя), G_1 (фаза синтеза матричной РНК и белков), S (фаза синтеза ДНК), G_2 (фаза синтеза органелл и белков) и M (фаза митоза).

Огромную роль на всех стадиях деления клетки играют циклинзависимые киназы (CDK). CDK являются главными регуляторами, влияющими на смену фаз клеточного цикла посредством воздействия на его контрольные точки [48]. Каждый фазовый переход в клеточном цикле регулируется определенным подмножеством циклинов и CDK. Активность CDK регулируется фосфорилированием и дефосфорилированием каталитической субъединицы, а также взаимодействием с циклинами. CDK и циклины образуют функциональные комплексы, в которых циклины активируют каталитическую активность партнеров по взаимодействию CDK, специфичных для клеточной фазы [49].

Когда клетки из G_0 вступают в цикл, CDK4 и CDK6 образуют активные комплексы с циклинами D-типа (D1, D2, D3) и фосфорилируют белок ретинобластомы (Rb) [50]. Rb является одним из наиболее исследованных опухолевых супрессоров, который предотвращает вступление клеток в клеточный цикл в нормальных условиях. CDK фосфорилируют Rb, инактивируя его, далее происходит связывание Rb с факторами транскрипции E2F, что позволяет клеткам вступить в новый клеточный цикл. Помимо связывания с E2F, Rb взаимодействует с регуляторами хроматина. Эти контакты позволяют Rb рекрутировать и стабилизировать комплексы, репрессирующие транскрипцию. Подавляя транскрипцию мишеней E2F, Rb ограничивает экспрессию генов, необходимых для пролиферации клеток. Последующее высвобождение факторов транскрипции позволяет клеткам перейти от фазы G_1 к фазе S. В дальнейшем в фазе S CDK2 заменяет циклин E на циклины A1 и A2. Эти циклины затем переключаются с CDK2 на CDK1 в поздней фазе S. Как только клетка переходит

в фазу G_2 , CDK1 связывается с циклинами B1 и B2. Взаимодействие CDK1/циклин B1/B2 управляет прохождением через фазу M, контролируя множество событий от профазы до телофазы. Как только фаза M завершается, уровень циклина B снова снижается почти до нуля. Затем этот уровень снова повышается в течение всего клеточного цикла, подготавливая клетку к следующему делению [48, 49].

Одним из генетических маркеров, которые могут иметь потенциальное прогностическое значение при Т-ОЛЛ, являются гены ингибитора циклинзависимой киназы 2A/B (*CDKN2A/B*) на плече хромосомы 9p21. Это 2 гена-супрессора опухоли, лежащие рядом друг с другом, кодируют 3 белка: p16 INK4A и p14 ARF от *CDKN2A* и p15 INK4B от *CDKN2B*. p16 INK4A и p15 INK4B являются ингибиторами CDK, критически важными для регуляции клеточного цикла, тогда как p14 ARF действует как стабилизатор белка-супрессора опухоли p53 посредством противодействия убиквитинлигазе MDM2 [51].

CDKN2A — важный ген-супрессор опухоли, который останавливает клеточный цикл в фазе G_1 , ингибируя связывание CDK4 и CDK6 с циклином D1, оставляя белок-супрессор опухоли Rb нефосфорилированным, а E2F — связанным и неактивным. *CDKN2B* также проявляет ингибирующую активность в отношении циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6 [49].

Делеции генов *CDKN2A* и *CDKN2B* присутствуют в 70 % случаев Т-ОЛЛ, что, в свою очередь, приводит к нарушению контроля процессов пролиферации [19, 52].

Делеции в гене *RB* обнаружены в 15 % случаев Т-ОЛЛ, а делеции, включающие locus *CDKN1B* (12p13, кодирующий p27KIP1), присутствуют примерно в 12 % случаев Т-ОЛЛ, обе аномалии коррелируют с плохим прогнозом при проведении программной терапии [19].

Гиперэкспрессия циклина D2 (*CCND2*) присутствует в 3 % случаев Т-ОЛЛ, однако влияние данных изменений на прогноз пока остается неясным [53].

Сигнальные пути IL7R/JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Ras/MAPK и ABL

Сигнальный путь JAK/STAT является одним из основных для функционирования клетки. JAK/STAT-опосредованные события включают гемопоэз, иммунные реакции, регенерацию тканей, воспаление, апоптоз и адипогенез [54, 55]. Сигнальный путь состоит из лиганд-рецепторных комплексов — JAK и STAT. В семействе JAK есть 4 представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Семейство STAT состоит из 7 представителей: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 [56].

Классическая передача сигналов JAK/STAT выглядит следующим образом: лиганд взаимодействует со своим рецептором, вызывая димеризацию рецептора, что, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование JAK. Активированный JAK вызывает фосфорилирование

тирозинкиназного рецептора, образуя сайт стыковки для STAT. В этом месте стыковки JAK фосфорилирует STAT, а затем STAT диссоциирует от рецептора и образует гомодимеры или гетеродимеры. Эти димеры транслоцируются на промоторы генов-мишеней, регулируя их транскрипцию [56].

Среди интерлейкинов, участвующих в запуске данного сигнального пути, в патогенезе Т-ОЛЛ особую роль играет интерлейкин 7 (IL7). Рецептор IL7 представляет собой гетеродимерный рецептор, состоящий из α -цепи (IL7R) и общей γ -цепи (IL2RG). Эти рецепторные единицы связываются соответственно с JAK1 и JAK3 с последующей активацией STAT5. STAT5 димеризуется и перемещается в ядро, где регулирует многие гены-мишени, включая члены семейства *BCL2* [57, 58]. Таким образом, мутации с усилением функции в IL7R, JAK1 или JAK3 приводят к независимой от лиганда активации передачи сигналов IL7R. Мутантный белок IL7R может образовывать гомодимеры за счет образования дисульфидных связей, что приводит к независимой от цитокинов активации нижестоящих сигнальных путей [59].

Активирующие мутации *IL7R* (5p13), *JAK1* (1p32), *JAK3* (19p13) и/или *STAT5B* (17q21) присутствуют в 20–30 % случаев Т-ОЛЛ, причем наиболее часто у пациентов с ЕТР-ОЛЛ (ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (early T-precursor, ЕТР)) [19, 60]. Мутации JAK3 присутствуют примерно в 16 % случаев Т-ОЛЛ, кроме того, они коррелируют с экспрессией *HOXA9* [61].

Путь PI3K/АКТ/mTOR является критическим регулятором многих важных физиологических процессов, а также играет ключевую роль в злокачественной трансформации при многих опухолях [62]. Мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) обеспечивает необходимое усиление синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала. mTOR представляет собой серин-треониновую протеинкиназу. Рапамицин — антибиотик, обладающий свойствами подавления пролиферативной активности клеток. Исследования свойств этого антибиотика привели к идентификации белков-мишеней, названных mTOR [63–65]. Рапамицин, проникая в клетки, связывается со специфическим клеточным белком FKBP12, затем комплекс рапамицин–FKBP12 взаимодействует с mTOR, приводя к подавлению его киназной активности [66].

В клетках mTOR существует в виде комплексов mTORC1 и mTORC2. mTORC1 состоит из каталитической субъединицы mTOR, регуляторного белка mTOR (RAPTOR), белка MLST8 и дополнительных компонентов PRAS40 и домена DEP, содержащего mTOR-взаимодействующий белок (DEPTOR). После активации mTORC1 приводит к усилению синтеза белка с помощью своих эффекторов, называемых факторами, регулирующими трансляцию. Стимулирующее влияние mTOR на трансляцию белков реализуется по 2 основным путям: через стимуляцию S6K, ответственного за фосфо-

рирование и активацию рибосомных белков, и через инактивацию 4E-BP1, являющегося ингибитором фактора инициации eIF-4E. В целом под контролем mTOR находится фосфорилирование основных факторов инициации трансляции, что ставит mTOR в ряд ключевых позитивных регуляторов синтеза белка в опухолевых клетках [67–70]. mTORC2 состоит из нечувствительного к рапамицину компаньона mTOR (RICTOR), белка MLST8 и SIN1. Функция mTORC2 остается до конца не изученной, но она необходима для фосфорилирования АКТ по серину 473 (Ser473), что приводит к его максимальной активации [71].

Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) — «универсальный выключатель» на пересечении различных сигнальных путей, контролирующих ключевые функции клетки. За счет двойной ферментативной активности (липид- и протеинкиназной) PI3K регулирует рост, выживаемость, старение клеток, а также злокачественную трансформацию. PI3K представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы (p85) и каталитической субъединицы (p110). Выделяют 3 класса PI3K. PI3K класса I состоит из 4 каталитических субъединиц p110 и 2 основных регуляторных доменов, которые подразделяются на классы IA и IB. PI3K класса IA (PI3K α , β и δ) активируется рецепторами с тирозинкиназной активностью, а PI3K класса IB (PI3K γ) — рецепторами, связанными с G-белком [71–73].

Подсемейство PI3K класса II (PI3K-C2) имеет дополнительные домены как в N-, так и в C-концевых частях и существует в виде 3 изоформ: PI3K-C2 α , PI3K-C2 β и PI3K-C γ [71–73].

PI3K класса III встречается в виде единственной изоформы, состоящей из каталитической субъединицы Vps34p и регуляторной субъединицы Vps15 [71–73].

Активация PI3K происходит через взаимодействие с рецепторами ростовых факторов (EGF, IGF), G-белками, нерепторными тирозинкиназами (src). После активации PI3K фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-трифосфат (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). В физиологических условиях уровень PIP3 строго регулируется PTEN, фосфатазой, которая специфически катализирует дефосфорилирование PIP3, превращая PIP3 обратно в PIP2, тем самым образуя важную эндогенную отрицательную петлю обратной связи сигнального пути PI3K. Липидный продукт PI3K, PIP3, рекрутирует на мембрану подмножество сигнальных белков с доменами PH, включая 3-фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу (PDK1) и АКТ, что приводит к ее фосфорилированию по треонину 308 (Thr308) и активации [74].

Одним из основных эффекторов PI3K является протеинкиназа B (PKB, другое название — АКТ или PKB/АКТ), активация которой инициируется образованием комплекса между липидными продуктами PI3K и АКТ [75]. АКТ существует в 3 изоформах: АКТ1, АКТ2 и АКТ3.

Активация АКТ проходит 2 основные стадии: связывание РН-домена фермента с основными продуктами липидкиназной реакции, катализируемой PI3K, — PtdIns(3)P и/или PtdIns(3,4)P₂, и фосфорилирование в положении Thr308 киназой PDK1. Кроме того, для полной активации АКТ требуется дополнительное фосфорилирование гидрофобных С-концевых участков в положении Ser473 киназой PDK2. Дальнейшая передача сигнала от активированной АКТ на mTOR происходит несколькими путями [76–78].

АКТ фосфорилирует TSC2, тем самым ингибируя активность ГТФазного комплекса TSC1/TSC2 и активируя mTOR с помощью гомолога RAS, таким образом обеспечивая распространение сигнала [79, 80]. Другой путь АКТ-зависимой активации mTOR состоит в фосфорилировании PRAS40 (proline-rich AKT substrate 40 кДа) белка-ингибитора mTOR, образующего с последним комплекс. АКТ-зависимое фосфорилирование PRAS40 приводит к ослаблению его ингибирующего действия и активации mTOR [81].

Путь PI3K/АКТ/mTOR aberrантно активируется у больных Т-ОЛЛ, что приводит к усилению клеточного метаболизма, пролиферации, выживаемости, дифференцировки и нарушению апоптоза [82]. Гиперактивация этого онкогенного пути в основном вызвана мутациями/делециями *PTEN* с потерей функции, встречающимися примерно в 10–15 % случаев Т-ОЛЛ [83, 84].

Путь Ras/MAPK необходим для регуляции клеточного цикла, дифференцировки, роста и старения.

Белок Ras принадлежит к суперсемейству малых ГТФаз и насчитывает 4 изоформы, кодируемые 3 разными генами: *H-Ras*, *N-Ras*, *K-Ras4A* и *K-Ras4B* [85]. Они активируются посредством связывания факторов роста с рецепторными тирозинкиназами (RTK), рецепторами, связанными с G-белком, цитокиновыми рецепторами и рецепторами внеклеточного матрикса [86]. Активация через RTK происходит при связывании фактора роста, вызывающего фосфорилирование RTK и взаимодействие с адапторным белком GRB2. GRB2 связывается с белками SOS (Son of Sevenless), которые затем рекрутируются на плазматическую мембрану. Белки SOS представляют собой факторы обмена гуанозиновых нуклеотидов (GEF), которые способствуют активации Ras [86].

Raf-опосредованный путь MAPK является одним из нескольких важных нижестоящих каскадов Ras. После активации ГТФ-Ras привлекает киназу Raf-1 к плазматической мембране, что, в свою очередь, приводит к активации Raf (ARAF, BRAF и/или CRAF), первой киназы MAPK-пути. Raf фосфорилирует и активирует MEK1 и/или MEK2 (киназа MAPK), которая, в свою очередь, фосфорилирует и активирует ERK1 и/или ERK2. ERK1/2 являются конечными эффекторами и выполняют свою функцию на большом количестве нижестоящих молекул, как ядерных, так и цитозольных. Субстраты ERK1/2 контролируют жиз-

ненно важные клеточные функции, включая ход клеточного цикла, дифференцировку и контроль клеточного роста [86].

Белки семейства Ras, включая H-Ras (11p15), N-Ras (1p13) и K-Ras (12p12), являются основными передатчиками сигналов от поверхности клетки к нижестоящим эффекторам.

Сигнальный путь Ras/MAPK часто гиперактивирован при Т-ОЛЛ, и мутации *RAS* присутствуют примерно в 5–10 % всех случаев Т-ОЛЛ, особенно у пациентов с вариантом ЕТР-ОЛЛ и у пациентов с рецидивами Т-ОЛЛ [18, 60, 87, 88].

Перестройки гена *ABL1* (9q34) определяются в 8 % случаев Т-ОЛЛ, что приводит к конститутивной активности киназы. Наиболее частой перестройкой является амплификация NUP214-ABL1 (амплификация 9q34), которая не связана с плохим прогнозом при проведении программной терапии при ОЛЛ [89, 90].

Значение MYC и MYB при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Ген *MYB* был идентифицирован как клеточный аналог трансформирующего гена *v-Myb*. Он кодирует ядерный фактор активатор транскрипции, который управляет пролиферацией, дифференцировкой, клеточным циклом, апоптозом, сигнализацией, ангиогенезом и адгезией. Белок состоит из 3 основных доменов: N-концевого ДНК-связывающего домена, участвующего во взаимодействиях белок–белок, центрального домена трансактивации, необходимого для активации мишеней MYB, и С-концевого ауторегуляторного домена, опосредующего посттрансляционную модификацию [91].

При Т-ОЛЛ/лимфобластной лимфоме обнаруживается либо транслокация t(6;7)(q23;q34), либо геномное тандемное дублирование локуса *MYB* на длинном плече хромосомы 6 [92, 93].

Семейство онкогенов *MYC* включает *MYC*, *MYCN* и *MYCL*, которые кодируют основные регуляторы транскрипции *MYC*, *N-MYC* и *L-MYC* соответственно, и *MYC* является наиболее распространенным среди них. *MYC* потенциально регулируют транскрипцию не менее 15 % всего генома [94, 95].

Высокие уровни экспрессии *MYC* обычно присутствуют при Т-ОЛЛ. Значение *MYC* было определено в патогенезе Т-ОЛЛ в результате редкой транслокации t(8;14)(q24;q11), которая индуцирует сверхэкспрессию *MYC*, помещая ген *MYC* под контроль сильных Т-клеточно-специфических энхансерных элементов в окрестности TCRA/TCRD. Однако за последнее десятилетие стало очевидно, что при Т-ОЛЛ *MYC* участвует в патогенезе в первую очередь за счет активации aberrантного сигнального пути Notch [96–98]. *MYC* является основным нижестоящим геном-мишенью сигнального пути Notch1. Идентификация прямого связывания Notch1 с дистальным энхансером рядом с локусом *MYC* (Notch1-контролируемый энхансер *MYC*) предоставляет

наиболее прямое доказательство того, что Notch1 активирует транскрипцию *MYC* [40, 99]. Как основной онкогенный фактор, *MYC* необходим для поддержания баланса между репликацией ДНК и повреждением ДНК. Что касается антиапоптотической роли этого онкогена, было показано, что *MYC* транскрипционно подавляет экспрессию Bcl-2-взаимодействующего медиатора клеточной гибели (BIM), проапоптотического фактора [100]. Кроме того, *MYC* регулирует метаболизм опухолевых клеток путем прямой активации генов, участвующих в таких метаболических путях, как гликолиз.

Заключение

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз — генетически гетерогенное заболевание, вызванное нарушениями регуляции роста, пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Исследование генетического ландшафта при Т-ОЛЛ может уточнить классификацию вариантов этого заболевания и определить факторы прогноза эффективности терапии.

Современные представления о патогенезе Т-ОЛЛ уже позволили разработать новые методы терапии данного заболевания, которые основаны на воздействии на главные патогенетические механизмы. К ним от-

носятся модификаторы апоптоза, ингибиторы транскрипционных факторов, ингибиторы киназ семейства ABL1, ингибиторы JAK, ингибиторы PIM1, ингибиторы PI3K/AKT/mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы клеточного цикла, неларабин, препараты, нацеленные на мутантный *p53*, иммунотерапия (антитела к CD38), CAR-T-клеточная терапия (анти-CD38 CAR-T, анти-CD5 CAR-T, анти-CD7 CAR-T), NK CAR-T.

Одной из перспективных точек приложения является Notch-сигнальный путь с учетом широкой распространенности аномалий в нем. Ведется разработка препаратов, направленных на разные звенья Notch1, в целях поиска наиболее сбалансированной мишени, чтобы минимизировать побочные действия, связанные с выключением Notch2 в желудочно-кишечном эпителии [101].

В последние годы исследование генетических аберраций при Т-ОЛЛ проложило путь к новым методам лечения, и многие доклинические и клинические испытания продолжаются. Однако редкость заболевания затрудняет быструю разработку, а сложность молекулярного ландшафта может объяснить ограниченную эффективность селективных ингибиторов в клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santiago R., Vairy S., Sinnett D. et al. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(11):1081–99. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340938
2. Smith M.A., Seibel N.L., Altekruse S.F. et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2625–34. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0421
3. Linabery A.M., Ross J.A. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer* 2008;112(2):416–32. DOI: 10.1002/cncr.23169
4. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
5. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н. и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)). *Онкогематология* 2014;9(3):6–15. DOI: 0.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(3):6–15. (In Russ.). DOI: 0.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
6. Dore G.M., Devesa S.S., Curtis R.E. et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012;119(1):34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
7. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2
8. Look A.T. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997;278(5340):1059–64. DOI: 10.1126/science.278.5340.1059
9. Begley C.G., Aplan P.D., Davey M.P. et al. Chromosomal translocation in a human leukemic stem-cell line disrupts the T-cell antigen receptor delta-chain diversity region and results in a previously unreported fusion transcript. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(6):2031–5. DOI: 10.1073/pnas.86.6.2031
10. Mellentin J.D., Smith S.D., Cleary M.L. Lyl-1, a novel gene altered by chromosomal translocation in T cell leukemia, codes for a protein with a helix-loop-helix DNA binding motif. *Cell* 1989;58(1):77–83. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90404-2
11. Xia Y., Brown L., Yang C.Y. et al. TAL2, a helix-loop-helix gene activated by the (7;9)(q34;q32) translocation in human T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(24):11416–20. DOI: 10.1073/pnas.88.24.11416
12. Royer-Pokora B., Loos U., Ludwig W.D. TTG-2, a new gene encoding a cysteine-rich protein with the LIM motif, is overexpressed in acute T-cell leukaemia with the t(11;14)(p13;q11). *Oncogene* 1991;6(10):1887–93.
13. Kennedy M.A., Gonzalez-Sarmiento R., Kees U.R. et al. HOX11, a homeobox-containing T-cell oncogene on human chromosome 10q24. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(20):8900–4. DOI: 10.1073/pnas.88.20.8900
14. Bernard O.A., Busson-LeConiat M., Ballerini P. et al. A new recurrent and specific cryptic translocation, t(5;14)(q35;q32), is associated with expression of the Hox11L2 gene in T acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001;15(10):1495–504. DOI: 10.1038/sj.leu.2402249
15. Ferrando A.A., Neuberger D.S., Staunton J. et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002;1(1):75–87. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00018-1
16. Soulier J., Clappier E., Cayuela J.M. et al. *HOXA* genes are included in genetic and biologic networks defining human acute T-cell leukemia (T-ALL). *Blood* 2005;106(1):274–86. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3900

17. Liu Y., Easton J., Shao Y. et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2017;49(8):1211–8. DOI: 10.1038/ng.3909
18. Iacobucci I., Mullighan C.G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35(9):975–83. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836
19. Belver L., Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016;16(8):494–507. DOI: 10.1038/nrc.2016.63
20. Van Vlierberghe P., Pieters R., Beverloo H.B., Meijerink J.P. Molecular-genetic insights in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143(2):153–68. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07314.x
21. Chiaretti S., Foà R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009;94(2):160–2. DOI: 10.3324/haematol.2008.004150
22. Bongiovanni D., Saccomani V., Piovani E. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 2017;18(9):1904. DOI: 10.3390/ijms18091904
23. Tan T.K., Zhang C., Sanda T. Oncogenic transcriptional program driven by TAL1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2019;109(1):5–17. DOI: 10.1007/s12185-018-2518-z
24. Park S.T., Sun X.H. The Tal1 oncoprotein inhibits E47-mediated transcription. Mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 1998;273(12):7030–7. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7030
25. Girardi T., Vicente C., Cools J., De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood* 2017;129(9):1113–23. DOI: 10.1182/blood-2016-10-706465
26. Valge-Archer V.E., Osada H., Warren A.J. et al. The LIM protein RBTN2 and the basic helix-loop-helix protein TAL1 are present in a complex in erythroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(18):8617–21. DOI: 10.1073/pnas.91.18.8617
27. Wadman I., Li J., Bash R.O. et al. Specific *in vivo* association between the bHLH and LIM proteins implicated in human T cell leukemia. *EMBO J* 1994;13(20):4831–9. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06809.x
28. Wadman I.A., Osada H., Grütz G.G. et al. The LIM-only protein Lmo2 is a bridging molecule assembling an erythroid, DNA-binding complex which includes the TAL1, E47, GATA-1 and Ldb1/NLI proteins. *EMBO J* 1997;16(11):3145–57. DOI: 10.1093/emboj/16.11.3145
29. Jurata L.W., Gill G.N. Functional analysis of the nuclear LIM domain interactor NLI. *Mol Cell Biol* 1997;17(10):5688–98. DOI: 10.1128/MCB.17.10.5688
30. Bach I. The LIM domain: regulation by association. *Mech Dev* 2000;91(1–2):5–17. DOI: 10.1016/S0925-4773(99)00314-7
31. Grutz G., Forster A., Rabbitts T.H. Identification of the *LMO4* gene encoding an interaction partner of the LIM-binding protein LDB1/NLI: a candidate for displacement by LMO proteins in T cell acute leukaemia. *Oncogene* 1998;17(21):2799–803. DOI: 10.1038/sj.onc.1202502
32. Van Vlierberghe P., van Grotel M., Beverloo H.B. et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108(10):3520–9. DOI: 10.1182/blood-2006-04-019927
33. Van Vlierberghe P., Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 2012;122(10):3398–406. DOI: 10.1172/JCI61269
34. Dear T.N., Sanchez-Garcia I., Rabbitts T.H. The *Hox11* gene encodes a DNA-binding nuclear transcription factor belonging to a distinct family of homeobox genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(10):4431–5. DOI: 10.1073/pnas.90.10.4431
35. Li L., Zhang J.A., Dose M. et al. A far downstream enhancer for murine Bcl11b controls its T-cell specific expression. *Blood* 2013;122(6):902–11. DOI: 10.1182/blood-2012-08-447839
36. Andersson E.R., Sandberg R., Lendahl U. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function. *Development* 2011;138(17):3593–612. DOI: 10.1242/dev.063610
37. D'Souza B., Meloty-Kapella L., Weinmaster G. Canonical and non-canonical Notch ligands. *Curr Top Dev Biol* 2010;92:73–129. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92003-6
38. Kopan R., Ilagan M.X. The canonical Notch signaling pathway: un-folding the activation mechanism. *Cell* 2009;137(2):216–33. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.045
39. Heitzler P. Biodiversity and noncanonical Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 2010;92:457–81. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92014-0
40. Weng A.P., Millholland J.M., Yashiro-Ohtani Y. et al. c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Genes Dev* 2006;20(15):2096–109. DOI: 10.1101/gad.1450406
41. Herranz D., Ambesi-Impiombato A., Palomero T. et al. A NOTCH1-driven MYC enhancer promotes T cell development, trans-formation and acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2014;20(10):1130–7. DOI: 10.1038/nm.3665
42. Palomero T., Lim W.K., Odom D.T. et al. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(48):18261–6. DOI: 10.1073/pnas.0606108103
43. Clappier E., Collette S., Grardel N. et al. NOTCH1 and FBXW7 mutations have a favorable impact on early response to treatment, but not on outcome, in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treated on EORTC trials 58881 and 58951. *Leukemia* 2010;24(12):2023–31. DOI: 10.1038/leu.2010.205
44. Fryer C.J., White J.B., Jones K.A. Mastermind recruits CycC:CDK8 to phosphorylate the Notch ICD and coordinate activation with turnover. *Mol Cell* 2004;16(4):509–20. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.10.014
45. Gupta-Rossi N., Le Bail O., Gonen H. et al. Functional interaction between SEL-10, an F-box protein, and the nuclear form of activated Notch1 receptor. *J Biol Chem* 2001;276(37):34371–8. DOI: 10.1074/jbc.M101343200
46. Oberg C., Li J., Pauley A. et al. The Notch intracellular domain is ubiquitinated and negatively regulated by the mammalian Sel-10 homolog. *J Biol Chem* 2001;276(38):35847–53. DOI: 10.1074/jbc.M103992200
47. O'Neil J., Grim J., Strack P. et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007;204(8):1813–24. DOI: 10.1084/jem.20070876
48. Malumbres M., Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci* 2005;30(11):630–41. DOI: 10.1016/j.tibs.2005.09.005
49. Ettl T., Schulz D., Bauer R.J. The Renaissance of cyclin dependent kinase inhibitors. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):293. DOI: 10.3390/cancers14020293
50. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 1995;81(3):323–30. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90385-2
51. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2014;4:54. DOI: 10.3389/fonc.2014.00054
52. Hebert J., Cayuela J.M., Berkeley J., Sigaux F. Candidate tumor-suppressor genes MTS1 (p16INK4A) and MTS2 (p15INK4B) display frequent homozygous deletions in primary cells from T- but not from B-cell lineage acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1994;84(12):4038–44. DOI: 10.1182/blood.V84.12.4038.bloodjournal84124038
53. Clappier E., Cuccuini W., Cayuela J.M. et al. Cyclin D2 dysregulation by chromosomal translocations to TCR loci in T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia* 2006;20(1):82–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404008
54. Darnell J.E.Jr. STATs and gene regulation. *Science* 1997;277(5332):1630–5. DOI: 10.1126/science.277.5332.1630
55. Owen K.L., Brockwell N.K., Parker B.S. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers (Basel)* 2019;11(12):2002. DOI: 10.3390/cancers11122002
56. Hu X., Li J., Fu M. et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1
57. Jiang Q., Li W.Q., Aiello F.B. et al. Cell biology of IL-7, a key lymphotrophin. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(4–5):513–33. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.004

58. Mazzucchelli R., Durum S.K. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nat Rev Immunol* 2007;7(2):144–54. DOI: 10.1038/nri2023
59. Degryse S., Cools J. JAK kinase inhibitors for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2015;8:91. DOI: 10.1186/s13045-015-0192-7
60. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L. et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481(7380):157–63. DOI: 10.1038/nature10725
61. De Bock C.E., Cools J. JAK3 mutations and HOXA9 expression are important cooperating events in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Mol Cell Oncol* 2018;5(3):e1458014. DOI: 10.1080/23723556.2018.1458014
62. Gomez-Pinillos A., Ferrari A.C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(3):483–505. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.02.014
63. Brown E.J., Albers M.W., Shin T.B. et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature* 1994;369(6483):756–8. DOI: 10.1038/369756a0
64. Chiu M.I., Katz H., Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(26):12574–8. DOI: 10.1073/pnas.91.26.12574
65. Sabers C.J., Martin M.M., Brunn G.J. et al. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem* 1995;270(2):815–22. DOI: 10.1074/jbc.270.2.815
66. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18(16):1926–45. DOI: 10.1101/gad.1212704
67. Jiang B.H., Liu L.Z. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives for improved drug treatment. *Drug Resist Updat* 2008;11(3):63–76. DOI: 10.1016/j.drug.2008.03.001
68. Proud C.G. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem J* 2007;403(2):217–34. DOI: 10.1042/BJ20070024
69. Jastrzebski K., Hannan K.M., Tchoubrieva E.B. et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function. *Growth Factors* 2007;25(4):209–26. DOI: 10.1080/08977190701779101
70. Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. *Современная онкология* 2010;12(2):9–16.
71. Krasilnikov M.A., Zhukov N.V. mTOR signaling pathway: a new target for tumor therapy. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2010;12(2):9–16. (In Russ.).
72. Vanhaesebroeck B., Guillermet-Guibert J., Graupera M., Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11(5):329–41. DOI: 10.1038/nrm2882
73. Vadas O., Burke J.E., Zhang X. et al. Structural basis for activation and inhibition of class I phosphoinositide 3-kinases. *Sci Signal* 2011;4(195):re2. DOI: 10.1126/scisignal.2002165
74. Hawkins P.T., Anderson K.E., Davidson K., Stephens L.R. Signalling through Class I PI3Ks in mammalian cells. *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt 5):647–62. DOI: 10.1042/BST0340647
75. Guimarães I.S., Tessarollo N.G., Lyra-Júnior P.C. et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer cells. *Updates on Cancer Treatment*. Intech Open. DOI: 10.5772/61676
76. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C., Tokier A. Direct regulation of the AKT proto-oncogene product by phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate. *Science* 1997;275(5300):665–8. DOI: 10.1126/science.275.5300.665
77. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7(8):606–19. DOI: 10.1038/nrg1879
78. Corvera S., Czech M.P. Direct targets of phosphoinositide 3-kinase products in membrane traffic and signal transduction. *Trends Cell Biol* 1998;8(11):442–6. DOI: 10.1016/s0962-8924(98)01366-x
79. Alessi D.R., Kozlowski M.T., Weng Q.P. et al. 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) phosphorylates and activates the p70 S6 kinase *in vivo* and *in vitro*. *Curr Biol* 1998;8(2):69–81. DOI: 10.1016/s0960-9822(98)70037-5
80. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4(9):648–57. DOI: 10.1038/ncb839
81. Manning B.D., Tee A.R., Logsdon M.N. et al. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell* 2002;10(1):151–62. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00568-3
82. Kovacina K.S., Park G.Y., Bae S.S. et al. Identification of a proline-rich Akt substrate as a 14-3-3 binding partner. *J Biol Chem* 2003;278(12):10189–94. DOI: 10.1074/jbc.M210837200
83. Okkenhaug K., Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol* 2003;3(4):317–30. DOI: 10.1038/nri1056
84. Palomero T., Sulis M.L., Cortina M. et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 2007;13(10):1203–10. DOI: 10.1038/nm1636
85. Silva A., Yunes J.A., Cardoso B.A. et al. PTEN posttranslational in-activation and hyperactivation of the PI3K/Akt pathway sustain primary T cell leukemia viability. *J Clin Invest* 2008;118(11):3762–74. DOI: 10.1172/JCI34616
86. Schubert S., Bollag G., Shannon K. Deregulated Ras signaling in developmental disorders: new tricks for an old dog. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(1):15–22. DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.004
87. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):230–6. DOI: 10.1016/j.gde.2009.04.001
88. Chiaretti S., Zini G., Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014073. DOI: 10.4084/MJHID.2014.073
89. Von Lintig F.C., Huvar L., Law P. et al. Ras activation in normal white blood cells and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2000;6(5):1804–10.
90. Hagemeijer A., Graux C. ABL1 rearrangements in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(4):299–308. DOI: 10.1002/gcc.20743
91. Ferrando A. Can one target T-cell ALL? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(4):361–6. DOI: 10.1016/j.beha.2018.10.001
92. Liu X., Xu Y., Han L., Yi Y. Reassessing the potential of Myb-targeted anti-cancer therapy. *J Cancer* 2018;9(7):1259–66. DOI: 10.7150/jca.23992
93. Ramsay R.G., Gonda T.J. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2008;8(7):523–34. DOI: 10.1038/nrc2439
94. Thomas M.D., Kremer C.S., Ravichandran K.S. et al. c-Myb is critical for B cell development and maintenance of follicular B cells. *Immunity* 2005;23(3):275–86. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.08.005
95. Adhikary S., Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(8):635–45. DOI: 10.1038/nrm1703
96. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell* 2012;149(1):22–35. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.003
97. Erikson J., Finger L., Sun L. et al. Deregulation of c-myc by translocation of the alpha-locus of the T-cell receptor in T-cell leukemias. *Science* 1986;232(4752):884–6. DOI: 10.1126/science.3486470
98. Mathieu-Mahul D., Sigaux F., Zhu C. et al. A t(8;14)(q24;q11) translocation in a T-cell leukemia (L1-ALL) with c-myc and TcR-alpha chain locus rearrangements. *Int J Cancer* 1986;38(6):835–40. DOI: 10.1002/ijc.2910380609
99. La Starza R., Borga C., Barba G. et al. Genetic profile of T-cell acute lymphoblastic leukemias with MYC translocations. *Blood* 2014;124(24):3577–82. DOI: 10.1182/blood-2014-06-578856
100. Liu H., Chi A.W., Arnett K.L. et al. Notch dimerization is required for leukemogenesis and T-cell development. *Genes Dev* 2010;24(21):2395–407. DOI: 10.1101/gad.1975210
101. Li Q., Pan S., Xie T., Liu H. MYC in T-cell acute lymphoblastic leukemia: functional implications and targeted strategies. *Blood Sci* 2021;3(3):65–70. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000073
102. Takebe N., Nguyen D., Yang S.X. Targeting notch signaling pathway in cancer: clinical development advances and challenges. *Pharmacol Ther* 2014;141(2):140–9. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.005

Вклад авторов

А.Н. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи;

Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.N. Vasileva: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

O.A. Aleshina: reviewing of publications on the article's topic, research design development, article editing;

B.V. Biderman, A.B. Sudarikov: research design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Васильева / A.N. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Влияние нутритивной поддержки на переносимость и результаты лечения пациентов с впервые выявленными гемобластозами, получавших программную химиотерапию

Н.П. Шень^{1,2}, А.С. Минин¹, Е.Ю. Гайдым³, Т.И. Ксензова¹

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625023 Тюмень, ул. Котовского, 55;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

³ООО «ИРВИН»; Россия, 115533 Москва, 1-й Нагатинский пр-д, 10

Контакты: Наталья Петровна Шень nataliashen@rambler.ru

Введение. Нутритивная недостаточность при злокачественных гематологических заболеваниях – часто встречающееся состояние, способствующее снижению функциональных возможностей, ухудшению переносимости противоопухолевого лечения и качества жизни пациентов, повышению показателей смертности. Часто недостаточность питания формируется еще до начала противоопухолевого лечения или в процессе его проведения и нередко остается нераспознанной вплоть до выраженных стадий. Несмотря на очевидную важность оценки и коррекции нутритивного статуса у пациентов онкогематологического профиля, эта область остается малоизученной.

Цель исследования – оценка влияния нутритивной поддержки на переносимость и результаты лечения пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с впервые выявленными гемобластозами с нутритивной недостаточностью или с риском ее развития, получавшие программную химиотерапию. Пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые группы: в основной группе ($n = 20$) они получали по 2–3 бутылочки смеси Нутридринк компакт протеин в сутки в течение 30 дней, в контрольной группе ($n = 20$) – питались по своему усмотрению без применения дополнительного энтерального питания.

Результаты. Сравнительные результаты лабораторного мониторинга показали достоверный рост уровня альбумина в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,01$). В основной группе наблюдалась менее выраженная гастроинтестинальная токсичность системной противоопухолевой терапии: тенденция к меньшей частоте развития диареи и мукозитов, статистически значимое сокращение частоты запоров, а также достоверное снижение в 2,8 раза частоты изменений вкусовых ощущений (25 % против 70 %). Оценка гематологической токсичности показала, что в контрольной группе сохранялась панцитопения (снижение уровней лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, а также тромбоцитопения), которая отсутствовала в основной группе; статистически значимо ниже были показатели лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эозинофилов по сравнению с основной группой.

Заключение. Применение смеси Нутридринк компакт протеин в течение 30 дней от начала стационарного лечения у пациентов с впервые выявленными гемобластозами способствовало повышению уровня альбумина сыворотки крови, снижало частоту развития гастроинтестинальной и гематологической токсичности при проведении системной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, нутритивный статус, нутритивная поддержка, энтеральное питание, гемобластоз, Нутридринк компакт протеин

Для цитирования: Шень Н.П., Минин А.С., Гайдым Е.Ю., Ксензова Т.И. Влияние нутритивной поддержки на переносимость и результаты лечения пациентов с впервые выявленными гемобластозами, получавших программную химиотерапию. Онкогематология 2022;17(4):177–84. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-177-184

Influence of nutritional support on tolerability and results of treatment in patients with newly diagnosed hemoblastoses received program chemotherapy

N.P. Shen^{1,2}, A.S. Minin¹, E.Yu. Gaydym³, T.I. Ksenzova¹

¹Regional Clinical Hospital No. 1; 55 Kotovskogo St., Tyumen 625023, Russia;

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

³IRVIN; 10 1st Nagatinskiy Proezd, Moscow 115533, Russia

Contacts: Natalia Petrovna Shen' nataliashen@rambler.ru

Background. Nutritional deficiency in malignant hematological diseases is a common condition that contributes to a decrease in functionality, tolerability of anticancer treatment and patient quality of life, and an increase in mortality rates. Often, malnutrition develops even before the start of anticancer treatment or during therapy and often remains unrecognized up to pronounced stages. Despite the obvious importance of assessing and correcting the nutritional status in patients with hematological malignancies, this problem remains poorly understood.

Aim. To evaluate the effect of nutritional support on the tolerability and results of treatment in patients with hemoblastoses.

Materials and methods. The study included 40 patients with newly diagnosed hemoblastoses with nutritional deficiency or at risk of its development, who received program chemotherapy. Patients were randomized into 2 comparable groups: in the main group ($n = 20$) patients received 2–3 bottles of Nutridrink compact protein mixture per day for 30 days, in the control group ($n = 20$) they ate at their own discretion without the use of additional enteral nutrition.

Results. Comparative results of laboratory monitoring showed a significant increase in albumin levels in the main group compared with the control group ($p < 0.01$). In the main group, less severe gastrointestinal toxicity of systemic anticancer therapy was observed: a tendency to a lower incidence of diarrhea and mucositis, a statistically significant reduction in the frequency of constipation, and a significant 2.8-fold decrease in the frequency of taste changes (25 % versus 70 %). Assessment of hematological toxicity showed that pancytopenia persisted in the control group (decrease in leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit and platelets levels), which was absent in the main group; leukocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets and eosinophils were statistically significantly lower compared to the main group.

Conclusion. The use of the Nutridrink compact protein mixture within 30 days from the start of treatment in patients with newly diagnosed hemoblastoses contributed to an increase in albumin level, and reduced the incidence of gastrointestinal and hematological toxicity during systemic antitumor therapy.

Keywords: nutritional deficiency, nutritional status, nutritional support, enteral nutrition, hemoblastosis, Nutridrink compact protein

For citation: Shen' N.P., Minin A.S., Gaydym E.Yu., Ksenzova T.I. Influence of nutritional support on tolerability and results of treatment in patients with newly diagnosed hemoblastoses received program chemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):177–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-177-184

Введение

Нутритивная недостаточность — частая проблема пациентов с онкологическими заболеваниями, оказывающая влияние на результаты лечения. Нередко у таких пациентов отмечается саркопения (дефицит мышечной массы) при, казалось бы, нормальной или даже повышенной массе тела, которая является признанным фактором риска прогрессирования заболевания и неудовлетворительных результатов лечения. Нутритивная недостаточность становится еще более актуальной проблемой для пациентов со злокачественными гематологическими патологиями, поскольку само заболевание, а также его лечение пагубно сказываются на состоянии нутритивного статуса [1, 2]. Таким образом, неудовлетворительный нутритивный статус — обычное явление у онкологических и онкогематологических пациентов, который, как показано в ряде исследований, может приводить к плохой переносимости лечения, снижению функциональных возможностей, ухудшению качества жизни, повышению показателей смертности [3–5].

С учетом важности снижения массы тела и кахексии в мультимодальной помощи онкогематологическим больным экспертами в области питания и метаболизма были разработаны рекомендации по оценке и лечению недостаточности питания у пациентов,

находящихся в группе риска [1, 4, 6]. Вместе с тем наличие недоедания все еще часто плохо распознается и недооценивается в клинической практике не только у пожилых, но и у пациентов молодого возраста [1].

Гематологические злокачественные новообразования в равной мере свойственны для пациентов как молодого, так и пожилого возраста. Так, некоторые из наиболее частых подтипов, такие как неходжкинская лимфома, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы и множественная миелома, характерны для пациентов среднего возраста от 40 до 70 лет [7, 8]. Основываясь на старении населения и демографических изменениях, прогнозируемых в ближайшие годы, мы должны ожидать постоянного увеличения числа пожилых больных с гематологическими злокачественными новообразованиями. В то же время пандемия COVID-19, коснувшаяся в наибольшей мере пожилых и лиц старческого возраста, возможно, изменит соотношение по возрасту среди пациентов отделений гематологии.

За последние годы стало доступно все больше вариантов лечения, таких как цитотоксическая химиотерапия, моноклональные антитела, иммуномодулирующие препараты и др. На сегодняшний день лечение пациента с заболеванием крови — сложный процесс, состоящий из многих факторов, ориентированных

на пациента, включая индивидуальный уход, структурированную оценку состояния жизненно важных систем, в том числе нутритивного статуса [6, 8].

Несмотря на клиническую значимость нутритивной недостаточности и ее влияния на результаты противоопухолевого лечения, данных в литературе о частоте и последствиях недоедания в онкогематологии немного, область пока относительно мало изучена. Пациенты и их родственники зачастую недооценивают неудовлетворительное состояние нутритивного статуса, что также отрицательно влияет на процесс лечения. Об этом свидетельствуют и данные литературы.

Так, в однодневном поперечном исследовании, проведенном в 30 французских больницах, в которых получали стационарное и амбулаторное лечение взрослые пациенты с онкогематологическими заболеваниями, недоедание определялось как снижение массы тела, равное или превышающее 5 кг в течение 1 мес или 10 кг в течение 6 мес, индекс массы тела (ИМТ) $\leq 18,5$ кг/м² в возрасте до 70 лет или $\leq 21,5$ кг/м² в возрасте старше 70 лет, альбуминемия < 35 г/л. Пациенты, родственники и врачи заполняли специальные анкеты для сбора данных о массе тела, уровне альбуминемии, потреблении пищи, функциональной активности и нутритивной поддержке. Недостаточность питания в 3 группах сравнивалась в соответствии с описанными ранее критериями нутритивной недостаточности. Распространенность нутритивной недостаточности, по данным рабочей группы, составила 46 %, причем врачи выявили недоедание в 35 % случаев, пациенты — в 18 %, родственники больных — в 14 %. Чувствительность выявления недоедания врачами составила 55 %, специфичность — 81 %. В частности, врачи отмечали снижение массы тела пациентов реже, чем сами пациенты ($p < 0,05$), и переоценивали потребление пищи по сравнению с оценкой пациента ($p < 0,05$). Консультации по питанию были предоставлены 72 % пациентов по ответам самих пациентов и 28 %, по мнению родственников. У 33 % пациентов, заявивших, что они не вмешивались в питание, была диагностирована нутритивная недостаточность. Большинство диетических вмешательств касались рекомендаций по применению сипинга в качестве нутритивной поддержки (87 %, по мнению пациентов, и 61 %, по мнению родственников; $p < 0,05$). Таким образом, восприятие недоедания и диетических вмешательств у врачей, пациентов и родственников существенно различается. Для дальнейшей оптимизации нутритивной поддержки, безусловно, необходимо тесное сотрудничество между врачами, пациентами и их родственниками в профилактике и лечении нутритивной недостаточности [9].

Часто недостаточность питания формируется еще до начала противоопухолевого лечения и в процессе его проведения и нередко остается нераспознанной вплоть до выраженных стадий. J. Krawczyk и соавт. изучали нутритивный статус пациентов исходно (до про-

ведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) и в раннем посттрансплантационном периоде. Оценка нутритивного статуса проводилась с использованием скрининговых шкал питания, антропометрических и биохимических параметров. На 7-й день после вмешательства наблюдалось значительное снижение концентрации общего белка (5,8 г/дл), альбумина (3,6 г/дл) и трансферрина (165 мг/дл) ($p < 0,001$), хотя средняя масса тела и ИМТ оставались в пределах нормы. На 14-е сутки биохимические показатели нутритивного статуса были еще ниже ($p < 0,001$). Наличие у пациентов нутритивной недостаточности было связано с прогрессированием мукозита и ухудшением работоспособности. В этом аспекте раннее выявление нутритивной недостаточности или риска ее развития у онкогематологических пациентов и своевременная разработка плана нутритивной поддержки являются важными элементами процедуры трансплантации и всего процесса лечения в целом [10].

Для диагностики и коррекции нутритивной недостаточности важное значение имеет выделение групп риска. К группе риска по развитию недостаточности питания в онкогематологии относятся пациенты, страдающие острыми лейкозами и лимфомами, а также реципиенты стволовых гемопоэтических клеток. Исходное снижение массы тела у больных острыми лейкозами встречается в 4 % случаев. У пациентов с лимфомами снижение массы тела более чем на 10 % в течение 6 мес до начала химиотерапии выявляют в 10–15 % случаев [11].

Таким образом, у онкологических, в том числе онкогематологических, больных сочетание патофизиологических изменений, опосредованных опухолевым процессом, побочных эффектов противоопухолевого лечения, а также физических ограничений, приводящих к снижению потребления пищи, способствует развитию нутритивной недостаточности.

Распространенность недостаточности питания в онкогематологии составляет от 20 до 70 %, что представлено во многих международных исследованиях, с вариациями в зависимости от возраста пациента, формы заболевания, типа лечения и стадии [1, 12–14]. Важно отметить, что наличие нутритивной недостаточности у онкологических больных приводит к ухудшению переносимости противоопухолевой терапии, увеличению сроков пребывания в стационаре, что влечет за собой повышение стоимости лечения, а также отрицательно сказывается на показателях выживаемости и качестве жизни пациентов [15–19]. Все это в полной мере относится и к онкогематологическим пациентам.

Несмотря на очевидную важность оценки нутритивного статуса и организации адекватного питания у пациентов онкогематологического профиля, доказательства того, что нутритивная поддержка улучшает клинические исходы, неоднородны. В 2012 г. метаанализ показал, что пероральные пищевые вмешательства

увеличивали потребление питательных веществ и улучшали некоторые аспекты качества жизни пациентов, но не влияли на смертность [20]. В обзоре, посвященном пациентам, получающим химио- и лучевое лечение, выявлено положительное влияние диетических вмешательств на массу тела, но не на токсичность лечения или выживаемость [21]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, посвященного изучению отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком, показали положительный эффект индивидуального консультирования по вопросам питания на выживаемость, нутритивный статус, а также на токсичность лечения [22].

Таким образом, проблема оценки нутритивного статуса и эффективности дополнительного клинического питания у пациентов онкогематологического профиля имеет высокую актуальность и значимость, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценка влияния нутритивной поддержки на переносимость и результаты лечения пациентов с впервые выявленными гемобластомами, получавших программную химиотерапию.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациентов с гемобластомами, у которых был выявлен риск развития нутритивной недостаточности или уже имело место нарушение нутритивного статуса согласно оценке по шкале NRS 2002 [23]. Также принимали во внимание клинико-лабораторные критерии недостаточности питания (табл. 1) [24].

Таблица 1. Лабораторные критерии степени тяжести недостаточности питания

Table 1. Laboratory criteria for malnutrition severity

Показатель Parameter	Легкая степень Mild degree	Средняя степень Intermediate degree	Тяжелая степень Severe degree
Альбумин, г/л Albumin, g/L	30–35	30–25	<25
Общий белок, г/л Total protein, g/L	60–55	55–50	<50
Лимфоциты, абс. Lymphocytes, absolute count	1800–1500	1500–800	<800

В контрольную группу вошли больные ($n = 20$), которые отказались от консультирования по вопросам клинического питания и коррекции нутритивного статуса, а также сочли для себя приемлемым питаться по своему усмотрению. Основную группу составили пациенты ($n = 20$), которые выразили согласие на ведение пищевого дневника, консультирование по вопросам нутритивной поддержки и контроль исполне-

ния рекомендаций специалиста, а также на прием высокобелковой смеси для клинического питания Нутридринк компакт протеин в течение первого месяца от начала противоопухолевого лечения. Согласно протоколу пациенты выпивали методом сипинга 2, а при хорошей переносимости 3 бутылочки смеси Нутридринк компакт протеин в сутки, при этом получая дополнительно к основному рациону от 36 до 54 г белка и 600–900 ккал. Поскольку полученные данные оказались репрезентативными в первичном статистическом анализе, от дальнейшего набора было решено отказаться по причине ограничений, связанных с началом пандемии COVID-19. Все пациенты были госпитализированы впервые, средний срок от момента появления жалоб до госпитализации составил $32,2 \pm 1,7$ сут в основной группе и $33,6 \pm 1,9$ сут в контрольной ($p < 0,05$).

Критерии включения в исследование:

- пациенты в возрасте 18–65 лет с острым лейкозом без предшествующего противоопухолевого лечения, которым планировалось проведение полихимиотерапии;
- наличие нутритивной недостаточности или риска ее развития;
- удовлетворительный функциональный статус (по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) <3);
- отсутствие противопоказаний к противоопухолевой системной терапии;
- отсутствие противопоказаний к пероральному питанию;
- возможность и желание пациента питаться перорально;
- отсутствие выраженной сопутствующей патологии, в том числе сахарного диабета, печеночной, почечной недостаточности.

Критерии исключения из исследования:

- предшествующая системная терапия;
- противопоказания к противоопухолевой терапии;
- первично-множественные синхронные или метастатические опухоли, любая другая злокачественная опухоль в течение предшествующих 5 лет;
- использование антибиотиков для деконтаминации желудочно-кишечного тракта;
- неудовлетворительный функциональный статус (ECOG 3–4);
- противопоказания к пероральному питанию или высокобелковому питанию;
- невозможность питаться перорально;
- выраженная сопутствующая патология.

Всем пациентам выполняли биохимические и клинические исследования, не выходящие за рамки стандартного обследования в отделении гематологии. Для оценки полученных данных применяли метод простой вариационной статистики с помощью программы Excel (пакет анализа). Для оценки взаимосвязи между

данными NRS при поступлении и несколькими краткосрочными и долгосрочными результатами использовали многомерный регрессионный анализ.

Первичной конечной точкой исследования явилась переносимость противоопухолевой терапии, включая гастроинтестинальную (запор (более 24 ч), диарею (3 или более эпизода жидкого стула в течение 1 дня), наличие мукозитов) и гематологическую (анемия, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения) токсичность.

Вторичными конечными точками исследования были динамика трофологических (масса тела, ИМТ) и лабораторных (уровни общего белка, альбумина) показателей нутритивного статуса, переносимость питания, частота и степень тяжести инфекционных осложнений (пневмонии, катетер-ассоциированные инфекции).

Срок оценки первичных конечных точек — окончание первого месяца с момента включения в исследование. Из основной группы выбыли 4 пациента (по причине добровольного отказа), на их место в исследование были включены 4 других пациента.

Характеристика исследуемой смеси. Нутридринк компакт протеин — жидкая, готовая к употреблению, высокобелковая, высококалорийная смесь, предназначенная для взрослых пациентов (с 18 лет) с недостаточностью питания или риском ее развития. Уникальность формулы состоит в высоком содержании белка и энергии в небольшом объеме (18 г белка и 300–306 ккал в зависимости от вкуса). Широкая вкусовая линейка смеси позволяет подобрать вкус для конкретного пациента. Помимо белка и энергии Нутридринк компакт протеин содержит полный спектр витаминов и минералов, необходимый пациенту, а также оптимальное количество и соотношение полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 и омега-6). Продукт может применяться при сахарном диабете 2-го типа. Жидкая форма выпуска обеспечивает щадящую диету пациентам при наличии препятствий для прохождения пищи, с симптомами раздраженной кишки, энтеропатиями различного генеза, мукозитами. Также смесь содержит минимальное количество лактозы (0,3 г/100 мл), не содержит глютен, холестерин, пищевые волокна и генетически модифицированные компоненты.

Результаты

Как было установлено дизайном исследования, пациенты, выразившие согласие на консультирование по вопросам клинического питания, были включены в основную группу, что предполагало ведение пищевого дневника, его совместный анализ со специалистом по клиническому питанию и применение в дополнение к основному рациону специализированного лечебного питания — сипинга Нутридринк компакт протеин. В контрольной группе тяжесть заболевания была сопоставимой, но на момент исследования пациенты выразили отказ от сопровождения нутрициолога, посчитав свой нутритивный статус адекватным.

В течение первой недели 2 пациента выбыли из исследования (по причине резкого ухудшения состояния, прогрессирования полиорганной дисфункции), на их место были включены 2 других пациента.

На момент включения в исследование все пациенты были обследованы согласно стандартному протоколу, принятому в клинике. Данные обеих групп признаны сопоставимыми.

Сравнительные результаты лабораторного мониторинга после завершения курса приема сипинга в основной группе (30 дней), а также в контрольной группе в те же сроки представлены в табл. 2, 3. Обращают на себя внимание статистически значимое повышение уровня альбумина в основной группе по сравнению с контрольной, что является прогностически значимым фактором исхода, и отчетливая положительная динамика по уровню ферритина.

Таблица 2. Некоторые биохимические показатели в основной группе перед началом курса приема специализированного энтерального питания Нутридринк компакт протеин и в контрольной группе в те же сроки (n = 40)

Table 2. Biochemical parameters in the main group before the start of specialized enteral nutrition Nutridrink compact protein and in the control group at the same time (n = 40)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 20) Main group (n = 20)	Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)	p
Общий белок, г/л Total protein, g/L	68,6 ± 2,1	67,9 ± 2,0	0,8
Альбумин, г/л Albumin, g/L	34,6 ± 0,7	33,8 ± 0,9	0,4
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	144,6 ± 12,1	146,2 ± 11,3	0,9
С-реактивный белок, мг/дл C-reactive protein, mg/dL	2,2 ± 1,4	2,0 ± 1,2	0,9

В целом, оценивая влияние специализированного энтерального питания Нутридринк компакт протеин на гастроинтестинальную токсичность системной противоопухолевой терапии у пациентов с острым лейкозом, мы наблюдали тенденцию к меньшей частоте развития диареи и мукозитов, статистически значимое сокращение частоты запоров, а также достоверное снижение частоты изменений вкусовых ощущений в 2,8 раза (25 % против 70 %) (табл. 4). Не исключено, что нарушения вкусового восприятия могут быть связаны с атрофией сосочков языка (как ранняя стадия мукозита) и слизистой оболочки полости рта. Вместе с тем была отмечена относительная редкость мукозитов как более глубокой стадии гастроинтестинальной токсичности системной противоопухолевой терапии.

Таким образом, нарушения вкусового восприятия и их модальность (усиление, притупление, извращение) могут быть расценены как ранняя стадия мукозита. Впрочем, данная гипотеза требует дальнейших исследований.

Таблица 3. Некоторые биохимические показатели в основной группе после завершения курса приема специализированного энтерального питания Нутридринк компакт протеин и в контрольной группе в те же сроки ($n = 40$)

Table 3. Biochemical parameters in the main group after completing of Nutridrink compact protein course and in the control group at the same time ($n = 40$)

Показатель Parameter	Основная группа ($n = 20$) Main group ($n = 20$)	Контрольная группа ($n = 20$) Control group ($n = 20$)	p
Общий белок, г/л Total protein, g/L	$65,7 \pm 2,3$	$63,2 \pm 2,2$	0,4
Альбумин, г/л Albumin, g/L	$38,1 \pm 0,8$	$22,3 \pm 1,1$	<0,01
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	$142,6 \pm 14,2$	$188,1 \pm 18,4$	0,05
С-реактивный белок, мг/дл C-reactive protein, mg/dL	$4,4 \pm 1,2$	$6,9 \pm 1,4$	0,13

Оценка гематологической токсичности показала, что в контрольной группе сохранялась панцитопения (снижение уровней лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, а также тромбоцитопения), ко-

Таблица 4. Оценка влияния специализированного энтерального питания Нутридринк компакт протеин на гастроинтестинальную токсичность системной противоопухолевой терапии (частота в течение 30 дней наблюдения) ($n = 40$)

Table 4. Effect of specialized enteral nutrition Nutridrink compact protein on the gastrointestinal toxicity of systemic anticancer therapy (frequency during 30 days of observation) ($n = 40$)

Гастроинтестинальная токсичность Gastrointestinal toxicity	Основная группа ($n = 20$) Main group ($n = 20$)	Контрольная группа ($n = 20$) Control group ($n = 20$)	p
Запор более 24 ч Constipation more than 24 hours	$3,2 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,4$	<0,01
Диарея (3 или более эпизода жидкого стула в течение 1 дня) Diarrhea (3 or more episodes in 1 day)	$4,4 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,6$	0,08
Мукозиты, n Mucositis, n	1	3	>0,05
Изменения вкусовых ощущений, n (%) Taste changes, n (%)	5 (25)	14 (70)	<0,05

торая отсутствовала в основной группе. В контрольной группе относительно основной статистически значимо были ниже показатели лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эозинофилов (табл. 5).

Частоту и длительность перерывов в лечении оценить не удалось по объективным причинам — малый временной интервал доступного наблюдения и вынужденные перерывы (в связи с пандемией).

Таблица 5. Изменение основных показателей общего анализа крови в группах после завершения курса приема специализированного энтерального питания Нутридринк компакт протеин ($n = 40$)

Table 5. Changes in the main CBC parameters in groups after completing the Nutridrink compact protein course ($n = 40$)

Показатель Parameter	Основная группа ($n = 20$) Main group ($n = 20$)	Контрольная группа ($n = 20$) Control group ($n = 20$)	Референсное значение Reference value	p
Лейкоциты, 10^9 /л Leukocytes, 10^9 /L	$3,2 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	4,00–8,80	0,03
Эритроциты, 10^{12} /л Erythrocytes, 10^{12} /L	$3,3 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,4$	3,90–5,60	0,09
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	$99,8 \pm 3,2$	$82,6 \pm 2,2$	130–172	<0,01
Гематокрит, % Hematocrit, %	$33,2 \pm 0,6$	$23,1 \pm 0,5$	37,5–49,5	<0,01
Тромбоциты, 10^9 /л Platelets, 10^9 /L	$122,2 \pm 9,9$	$55,4 \pm 8,7$	180–380	<0,01
Лимфоциты, 10^9 /л Lymphocytes, 10^9 /L	$0,67 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,1$	1,20–3,50	0,11
Эозинофилы, 10^9 /л Eosinophils, 10^9 /L	$0,3 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$	0–0,45	<0,01

Заключение

- Уровень альбумина сыворотки крови является важным фактором нутритивного статуса пациентов, определяющим прогноз. Применение специализированного продукта для энтерального питания Нутридринк компакт протеин способствует статистически значимому росту уровня альбумина сыворотки крови.
- Использование смеси Нутридринк компакт протеин снижает интенсивность гастроинтестинальной токсичности системной противоопухолевой терапии у пациентов с острым лейкозом, способс-

твляя статистически значимому уменьшению частоты запоров, а также снижению частоты изменений вкусовых ощущений в 2,8 раза. Кроме этого, в основной группе наблюдалась тенденция к меньшей частоте развития диареи и мукозитов.

- Применение смеси Нутридринк компакт протеин в течение первых 30 дней от момента начала стационарного лечения у пациентов с впервые выявленными гемобластомами снижает выраженность гематологической токсичности — лейкопении, тромбоцитопении и анемии (по уровням эритроцитов, гемоглобина и гематокрита).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
2. Arends J., Baracos V., Bertz H. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(5):1187–96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
3. Kenis C., Decoster L., Bastin J. et al. Functional decline in older patients with cancer receiving chemotherapy: a multicenter prospective study. *J Geriatr Oncol* 2017;8(3):196–205. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.02.010
4. Aapro M., Arends J., Bozzetti F. et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 2014;25(8):1492–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu085
5. Hamaker M.E., Prins M.C., Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy — a systematic review. *Leuk Res* 2014;38(3):275–83. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.018
6. Mohile S.G., Dale W., Somerfield M.R. et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326–47. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8687
7. Goede V., Stauder R. Multidisciplinary care in the hematology clinic: Implementation of geriatric oncology. *J Geriatr Oncol* 2019;10(3):497–503. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.09.003
8. Bron D., Ades L., Fulop T. et al. Aging and blood disorders: new perspectives, new challenges. *Haematologica* 2015;100(4):415–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.126771
9. Gyan E., Raynard B., Saint Guily J.L. et al. Malnutrition is perceived differently by patients, relatives and physicians in routine hematology practice. subgroup analysis of the French cross-sectional Nutricancer 2012 survey. *Blood* 2013;122(21):1686. DOI: 10.1182/blood.V122.21.1686.1686
10. Krawczyk J., Kraj L., Korta T., Wiktor-Jędrzejczak W. Nutritional status of hematological patients before hematopoietic stem cell transplantation and in early posttransplantation period. *Nutr Cancer* 2017;69(8):1205–10. DOI: 10.1080/01635581.2017.1367937
11. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. Под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 800 с. Parenteral and enteral nutrition. National guide. Eds.: M.Sh. Khubutiya, T.S. Popova, A.I. Saltanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 800 p. (In Russ.)
12. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
13. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204. DOI: 10.1177/0148607113502674
14. Schuetz P., Fehr R., Baechli V. et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet* 2019;393(10188):2312–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4
15. Maasberg S., Knappe-Drzikova B., Vonderbeck D. et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasia. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):11–25. DOI: 10.1159/000442983
16. Aaldriks A.A., van der Geest L.G.M., Giltay E.J. et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013;4(3):218–26. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.04.001
17. Pressoir M., Desné S., Berchery D. et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102(6):966–71. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605578
18. Planas M., Álvarez-Hernández J., León-Sanz M. et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016;24(1):429–35. DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7
19. Gellrich N.C., Handschel J., Holtmann H., Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* 2015;7(4):2145–60. DOI: 10.3390/nu7042145
20. Baldwin C., Spiro A., Ahern R., Emery P.W. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371–85. DOI: 10.1093/jnci/djr556
21. De van der Schueren M.A.E., Laviano A. et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018;29:1141–53. DOI: 10.1093/annonc/mdy114
22. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2012;96(6):1346–53. DOI: 10.3945/ajcn.111.018838
23. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):639–47. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-639-647
24. Sytov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S.V. et al. Practical guidelines for nutritional support in cancer patients. *Zlokhachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2019;9(3s2):639–47. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-639-647
25. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2019. 240 с. Protocols of clinical guidelines for supporting therapy in oncology. 3rd edn., revised. Moscow: ABV-press, 2019. 240 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.П. Шень, А.С. Минин: идея проведения исследования, сбор материала, обработка статистических данных, написание статьи;
 Е.Ю. Гайдим: идея проведения исследования, сбор материала;
 Т.И. Ксензова: курация больных, определение тактики лечения, контроль результатов.

Authors' contributions

N.P. Shen', A.S. Minin: concept and design development, data collection, statistical analysis, article writing;
 E.Yu. Gaydym: concept and design development, data collection;
 T.I. Ksenzova: monitoring of patients, choice of treatment tactics, control of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.П. Шень / N.P. Shen': <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>
 А.С. Минин / A.S. Minin: <https://orcid.org/0000-0002-9600-5580>
 Т.И. Ксензова / T.I. Ksenzova: <https://orcid.org/0000-0003-3017-6632>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Протокол № 18 от 03.09.2018.

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 Regional Clinical Hospital No. 1. Protocol No. 18 dated 03.09.2018.

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

Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы

Н.В. Матинян^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, Л.А. Мартынов¹, В.П. Акимов¹, Е.А. Ковалева¹, Ю.В. Буйденко¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) осложняет лечение высокоагрессивных лейкозов, лимфом у детей и сопровождается летальным исходом в 21,4 % тяжелых случаев. В основе СОЛО лежит распад опухолевых клеток, при котором объем продуктов распада превышает экскреторные возможности почек. В группу риска развития СОЛО входят пациенты с острым лимфобластным лейкозом, сопровождающимся гиперлейкоцитозом (более $100 \times 10^9/\text{л}$), и неходжкинскими лимфомами с большой опухолевой массой (III–IV стадии заболевания). Развитие острой почечной, а затем полиорганной недостаточности заставляет проводить интенсивный мониторинг клинико-биохимических маркеров СОЛО и разрабатывать оптимальную тактику ведения пациента совместно анестезиологом-реаниматологом и детским онкологом-гематологом.

Цель исследования – обобщить данные литературы и собственный клинический опыт диагностики и лечения СОЛО в детской онкогематологии.

Материалы и методы. Проанализированы данные литературы о диагностике и лечении СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями. Обобщен собственный клинический опыт с января 2009 г. по январь 2022 г.

Результаты. Среди 379 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и неходжкинскими лимфомами, составляющих группу риска развития СОЛО, консервативная терапия СОЛО выполнена 350 (93,4 %) больным, из них в 31 (8,8 %) случае потребовалось проведение гемодиализа для элиминации продуктов распада опухоли. Среднее число процедур гемодиализа – 3 (1–15). Тем не менее, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, присоединение инфекционных и полиорганных осложнений стало причиной летального исхода 7 (22,6 %) из 31 больного. Большинство (5 из 7) фатальных случаев отмечены в период с 2009 по 2013 г., с 2014 по 2022 г. зарегистрировано 2 летальных исхода, обусловленных СОЛО. У 24 (77,4 %) пациентов признаки СОЛО были успешно купированы, больные продолжили противоопухолевое лечение. При наблюдении за больными в течение 6 лет (от 7 мес до 13 лет) признаков рецидива заболевания, а также почечной дисфункции не отмечено.

Заключение. Профилактика и лечение СОЛО, включающие проведение циторедуктивной префазы, инфузионную терапию, аллопуринол и расбуриказу, а при неэффективности – гемодиализ, являются основой современной интенсивной терапии опухолей системы крови у детей. Дополнительное изучение патогенетических механизмов развития СОЛО, определение ключевых мишеней лекарственной терапии и мультидисциплинарный подход в лечении онкогематологических больных крайне прогностически неблагоприятной группы с распространенными стадиями опухолевого процесса – возможные составляющие дальнейшего повышения эффективности терапии СОЛО.

Ключевые слова: синдром острого лизиса опухоли, лейкоз, лимфома, гиперлейкоцитоз, интенсивная терапия, гемодиализ, дети

Для цитирования: Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А. и др. Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. Онкогематология 2022;17(4):185–95. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195

Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem

N.V. Matinyan^{1,2}, T.T. Valiev¹, L.A. Martynov¹, V.P. Akimov¹, E.A. Kovaleva¹, Yu.V. Buidenok¹

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Acute tumor lysis syndrome (ATLS) complicates the treatment of highly aggressive leukemias and lymphomas in children and leads to death in 21.4 % of severe cases. ATLS is based on the death of tumor cells, so the volume of decay products exceeds the excretory capacity of the kidneys. The ATLS risk group includes patients with acute lymphoblastic leukemia accompanied by hyperleukocytosis (above $100 \times 10^9/\text{L}$) and non-Hodgkin's lymphomas with a large tumor mass (stage III–IV of the disease). The development of acute renal and then multiple organ failure require intensive monitoring of ATLS clinical and biochemical markers and the development of optimal patient management tactics jointly by an intensive care physician and a pediatric oncologist-hematologist.

Aim. To summarize the literature and our own clinical experience in the diagnosis and treatment of ATLS in pediatric oncohematology.

Materials and methods. The literature data on the diagnosis and treatment of ATLS in children with oncohematological diseases were analyzed. Summarized own clinical experience from January 2009 to January 2022.

Results. Of 379 patients with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas, who are at risk for developing ATLS, 350 (93.4 %) patients underwent conservative ATLS therapy, of which in 31 (8.8 %) cases, hemodiafiltration was required to eliminate tumor decay products. The average number of hemodiafiltration procedures is 3 (from 1 to 15). Nevertheless, despite the whole range of therapeutic measures, the addition of infectious and multiple organ complications caused death in 7 (22.6 %) of 31 patients. Most (5 out of 7) fatal cases occurred between 2009 and 2013, and the number of lethal cases because of ATLS from 2014 to 2022 years were only 2. In 24 (77.4 %) patients, the signs of ATLS were successfully managed, the patients continued antitumor treatment. When observing patients for 6 years (from 7 months to 13 years), there were no signs of disease relapse, as well as renal dysfunction.

Conclusion. Prevention and treatment of ATLS, including cytoreductive prephase, infusion therapy, allopurinol and rasburicase, and in case of ineffectiveness, hemodiafiltration is the basis of modern intensive therapy for hematological malignancies in children. Additional study of the pathogenetic mechanisms of ATLS development, identification of key targets of drug therapy, and a multidisciplinary approach in the treatment of an extremely unfavorable group of oncohematological patients with advanced stages of the tumor process are possible components for further increasing the effectiveness of ATLS therapy.

Keywords: acute tumor lysis syndrome, leukemia, lymphoma, hyperleukocytosis, intensive care, hemodiafiltration, children

For citation: Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A. et al. Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):185–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195

Введение

Злокачественные опухоли системы крови у детей представлены высокоагрессивными вариантами, которые на этапе диагностики и проведения программной химиотерапии могут осложняться развитием жизнеугрожающих состояний. Однократное поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии требуется как минимум 40 % детей с опухолевыми заболеваниями. Смертность в этой группе больных составляет 27,8 % [1].

В связи с высоким пролиферативным потенциалом при лимфомах у детей заболевание диагностируется уже в достаточно диссеминированной (III–IV) стадии. При лейкозах частота гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) составляет 13,5 % [2]. Поздние стадии и гиперлейкоцитоз отражают большой опухолевый объем при гемобластозах у детей. После установления клинического диагноза первые этапы терапии могут осложниться синдромом острого лизиса опухоли (СОЛО), и понимание риска возможных осложнений позволяет эффективно проводить превентивные и лечебные мероприятия, минимизировать неблагоприятные исходы, поэтому эффективное междисциплинарное взаимодействие детского онколога/онколога-гематолога и анестезиолога-реаниматолога является ключом к успеху в решении сложных клинических задач [3, 4].

Цель исследования — обобщение данных литературы и собственного клинического опыта диагностики

и лечения такого жизнеугрожающего состояния в детской онкогематологии, как СОЛО.

Синдром острого лизиса опухоли (синонимы: тумор-лизис-синдром, синдром острого распада опухоли) представляет собой жизнеугрожающий симптомокомплекс клинического состояния и электролитно-метаболических нарушений, возникающий в результате стремительного распада большой опухолевой массы и высвобождения клеточного содержимого в системный кровоток.

Этиология и патогенез

Синдром острого лизиса опухоли может возникнуть спонтанно или на начальном этапе индукционной цитостатической (в том числе гормональной) терапии у больных острыми лейкозами (с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$), неходжкинскими лимфомами (поздние стадии заболевания) и гораздо реже — у больных с солидными опухолями (с большой опухолевой массой). Спонтанный опухолевый лизис описан также при проведении лапароскопической биопсии образования брюшной полости у больных лимфомой Беркитта, когда в ходе процедуры происходит повышение внутрибрюшного давления [5, 6]. Чаше в клинической практике СОЛО встречается на этапе начала противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности новообразования к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток.

Лабораторные признаки СОЛО регистрируются у 4,4–53,6 % детей с лейкозами и лимфомами, тогда как выраженные клинические проявления наблюдаются у 15,9 %. Следует отметить, что частота летальных исходов достигает 21,4 % [7]. Тяжелые метаболические расстройства возникают из-за разрушения клеточной мембраны опухолевых клеток и поступления в кровоток внутриклеточных электролитов (калия, фосфора) и продуктов обмена (гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, молочной кислоты) со скоростью, значительно превышающей их плазменный клиренс. На рис. 1 представлена схема развития патологических изменений, основу которых составляет спонтанный и/или индуцированный терапией лизис опухолевых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Клиническая картина

Симптомы СОЛО варьируются и зависят от уровня гиперкалиемии, гиперфосфатемии, концентрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции:

- кратковременные тонические судороги, сонливость, тошнота, рвота, обусловленные гиперфосфатемией и вторичной гипокальциемией;

- мышечная слабость и парестезии, обусловленные гиперкалиемией;
- «субклинические» аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушение сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS;
- остановка сердечной деятельности вследствие фатальной аритмии при гиперкалиемии;
- острая почечная недостаточность, которая связана с гиперурикемией (мочекислая, или уратная, нефропатия) и/или гиперфосфатемией (фосфатная нефропатия). В обоих случаях первично поражаются почечные каналы. Риск развития острого почечного повреждения повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные препараты), а также при метаболическом ацидозе и дегидратации, которые не были скорректированы до начала химиотерапии;
- тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная уменьшением объема функциональной легочной ткани при объемных образованиях переднего средостения.

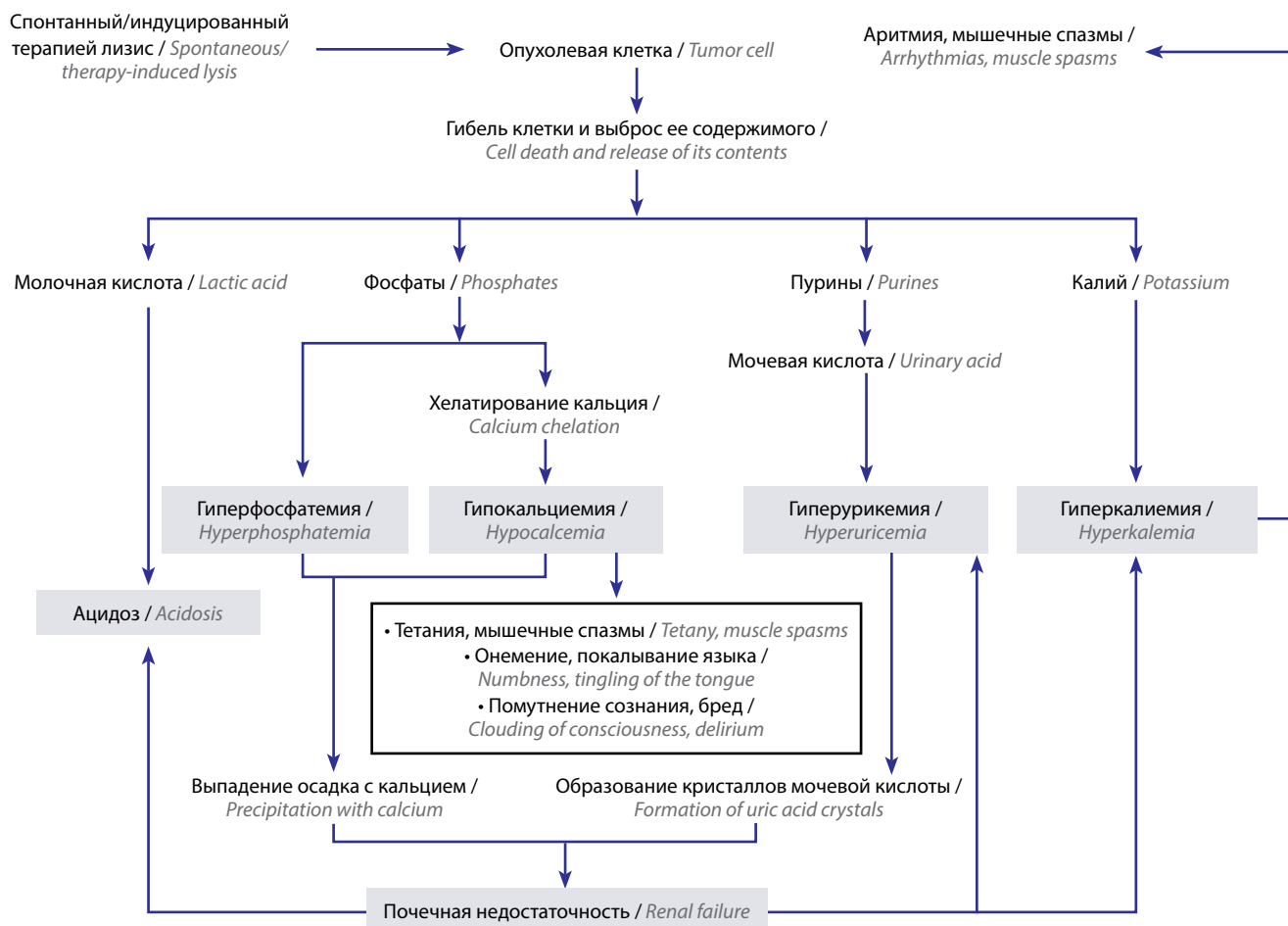


Рис. 1. Патогенетические механизмы синдрома острого лизиса опухоли и их клинические проявления
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of acute tumor lysis syndrome and its clinical manifestations

Профилактика и лечение

Основой лечения СОЛО являются активная гидратация и коррекция биохимических нарушений, для этого применяют растворы глюкозы 5 %, натрия хлорида 0,9 % (без K^+ , фосфатов и Ca^{2+}), исключительно растворы, которые не содержат ионы калия. Общий объем инфузии составляет 3000–5000 мл/м², что позволяет повысить внутрисосудистый объем и скорость клубочковой фильтрации. Больным, получающим большой объем инфузии, проводится контроль диуреза (каждые 2–4 ч), при этом основной темп диуреза должен быть >100 мл/м²/ч. При задержке жидкости более 400 мл/м² за 4 ч назначается фуросемид. Введение петлевых диуретиков необходимо для поддержания диуреза (фуросемид 10 мг/кг/сут), но оно противопоказано при гиповолемии или обструктивной уropатии. По мере опухолевого распада происходит повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Гиперурикемия констатируется при уровне мочевой кислоты в крови >476 мкмоль/л. Мочевая кислота кристаллизуется в почечных канальцах, вызывая острую обструктивную нефропатию и дисфункцию почек. Активная внутривенная гидратация помогает улучшить ренальную экскрецию. Наряду с мочевой кислотой происходит повышение содержания ксантина и гипоксантина, растворимость которых в щелочной среде увеличивается. В этих целях возможно подщелачивание вводимых инфузионных растворов гидрокарбонатом натрия 100–200 ммоль/м²/сут. Однако щелочная реакция мочи способствует образованию в канальцах нерастворимого фосфата кальция, поэтому после начала химиотерапии введение гидрокарбоната натрия следует начинать только при декомпенсированном ацидозе.

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу и препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. Препарат назначают до начала цитостатической терапии (при возможности за 1–2 дня). Прием аллопуринола следует продолжать и после проведения химиотерапии, вплоть до нормализации уровня мочевой кислоты и/или значимой редукции опухолевой массы. Режим дозирования аллопуринола: 300–400 мг/м²/сут или 10 мг/кг каждые 8 ч (максимум 800 мг/сут). У детей с массой <10 кг доза аллопуринола составляет 3,3 мг/кг каждые 8 ч.

При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л показано введение расбуриказы, которая катализирует ферментативное окисление мочевой кислоты в неактивный и растворимый метаболит — аллантоин. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг + натрия хлорид 0,9 % — 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин. В случаях сохранения повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы. После этого уровень мочевой кислоты снижается достаточно быстро, поэтому контроль показателей мочевой кислоты рекомендуется провести через 4 ч. Несмотря на высокую эффективность расбуриказы, описаны редкие осложнения (частота

составляет менее 1 %): анафилактические реакции, гемолитическая анемия [8–10].

Не менее тяжелые патогенетические процессы происходят в организме больного с СОЛО при повышении концентрации ионов калия. Консервативное лечение гиперкалиемии заключается в поддержании высокого уровня диуреза, гидратации и коррекции ацидоза. Если уровень калия в сыворотке крови превышает 6,0 ммоль/л, вводится инсулин 0,1 Ед/кг внутривенно с инфузией глюкозы 25 % в дозе 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мЭкв/кг внутривенно. В случаях клинко-инструментально диагностированной аритмии показано внутривенное введение кальция глюконата 10 % из расчета 100–200 мг/кг.

Коррекция гипокальциемии (вторичной по отношению к гиперфосфатемии) проводится только при появлении ее симптомов и крайне осторожно. Это связано с высоким риском образования нерастворимого фосфата кальция и кальцификации мягких тканей.

При вторичной гиперфосфатемии (содержание фосфора в крови превышает 2,1 ммоль/л) проводится активная гидратация. Также показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч. При остро развившейся гиперфосфатемии проводится гемодиализ или вено-венозная гемодиализация (ГДФ).

В случае развития гипомagneмии показано введение раствора магния сульфата из расчета 0,2–0,8 ммоль/кг/сут.

Эффективная и относительно быстрая коррекция метаболических расстройств возможна при заместительной почечной терапии (гемодиализ/ГДФ), которая способствует быстрой элиминации фосфатов и мочевой кислоты. Абсолютные показания к проведению гемодиализа/ГДФ: анурия, не поддающиеся консервативному лечению гиперурикемия, гиперкалиемия (калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемия, тяжелая почечная недостаточность. При этом острое почечное повреждение вследствие уратной нефропатии является обратимым.

Плазменные биохимические маркеры быстрого цитолиза (калий, фосфаты, кальций, мочевая кислота, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) у пациентов с высоким риском развития СОЛО необходимо исследовать каждые 4–6 ч на протяжении как минимум 2 дней после начала цитостатической терапии.

Появление выраженной острой дыхательной недостаточности означает состояние, при котором максимальное напряжение всех компенсаторных систем организма неспособно обеспечить адекватное его насыщение кислородом и выведение углекислого газа. Клиническими признаками острой дыхательной недостаточности являются одышка, цианоз, увеличение частоты сердечных сокращений, вовлечение в акт дыхания вспомогательной мускулатуры (втяжение межреберий, над- и подключичных ямок), умеренное снижение артериального давления (АД), изменение частоты

Таблица 1. Терапевтическая тактика при основных клинико-лабораторных и инструментальных проявлениях синдрома острого лизиса опухоли
Table 1. Therapeutic tactics for the main clinical, laboratory and instrumental manifestations of acute tumor lysis syndrome

Патологическое состояние Pathological condition	Принципы мониторинга и терапии Principles of monitoring and therapy
Распад опухолевых клеток Decay of tumor cells	Инфузионная терапия (без K^+ , фосфора и Ca^{2+}) в объеме 3 л/м ² /сут (или 200 мл/кг/сут, если масса ребенка <10 кг) Infusion therapy (without K^+ , phosphorus and Ca^{2+}) in a volume of 3 L/m ² /day (or 200 mL/kg/day if the child weighs <10 kg)
	Поддержание темпа диуреза на уровне >100 мл/м ² /ч (или >3 мл/кг/ч, если масса ребенка <10 кг) с удельным весом мочи <1,010 г/мл Maintaining a urine output of >100 mL/m ² /h (or >3 mL/kg/h if the child weighs <10 kg) with urine specific gravity <1.010 g/mL
	Стимуляция диуреза фуросемидом 0,5–1 мг/кг (до 10 мг/кг/сут) внутривенно. Следует помнить, что фуросемид противопоказан пациентам с гиповолемией или обструктивной уропатией Stimulation of diuresis with furosemide 0.5–1 mg/kg (up to 10 mg/kg/day) intravenously. Of note, furosemide is contraindicated in patients with hypovolemia or obstructive uropathy
Электролитные нарушения Electrolyte disorders	Контроль уровней мочевого кислоты, фосфора, калия, мочевины, креатинина и лактатдегидрогеназы каждые 4–6 ч Monitor uric acid, phosphorus, potassium, urea, creatinine, and lactate dehydrogenase levels every 4 to 6 hours
Гиперурикемия >476 мкмоль/л, или 8 мг/дл, или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperuricemia >476 μmol/L or 8 mg/dL or 25 % or more increase from baseline	Аллопуринол в дозе 50–100 мг/м ² каждые 8 ч; не более 300 мг/м ² /сут или по 10 мг/кг/сут, разделенные каждые 8 ч – максимальная доза 800 мг/сут Allopurinol at a dose of 50–100 mg/m ² every 8 hours; no more than 300 mg/m ² /day or 10 mg/kg/day divided every 8 hours – maximum dose 800 mg/day
	Уратоксидаза (расбуриказа) 0,2 мг/кг 1–2 раза в сутки внутривенно Urate oxidase (rasburicase) 0.2 mg/kg intravenously once or twice a day
Гиперкалиемиия >6,0 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperkalemia >6.0 mmol/L or an increase of 25 % or more from baseline	Бессимптомно: сульфонат полистирола натрия 1 г/кг с сорбитолом 50 % Asymptomatic: sodium polystyrene sulfonate 1 g/kg with sorbitol 50 %
	При симптомах: инсулин 0,1 Ед/кг внутривенно и раствор декстрозы 25 % 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мЭкв/кг внутривенно Symptomatic: insulin 0.1 U/kg intravenously and dextrose 25 % 2 mL/kg or sodium bicarbonate 1–2 mEq/kg intravenously
	При аритмии: кальция глюконат 100–200 мг/кг путем медленного внутривенного введения (в отдельный просвет центрального венозного катетера, не смешивать с бикарбонатом натрия) For arrhythmias: calcium gluconate 100–200 mg/kg by slow intravenous injection (in a separate lumen of the central venous catheter, do not mix with sodium bicarbonate)
Гиперфосфатемия >2,1 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperphosphatemia >2.1 mmol/L or 25 % or more increase from baseline	Фосфатсвязывающие препараты: гидроксид алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч <i>per os</i> Phosphate binding agents: aluminum hydroxide 50–150 mg/kg every 6 hours <i>per os</i>
	Гемодиализ/гемодиализация при тяжелом состоянии и выраженных электролитных расстройствах Hemodialysis/hemodiafiltration in severe condition and severe electrolyte disorders
Гипокальциемия <1,75 ммоль/л или уменьшение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hypocalcemia <1.75 mmol/L or 25 % or more decrease from baseline	При симптомах: глюконат кальция 50–100 мг/кг внутривенно Symptomatic: calcium gluconate 50–100 mg/kg intravenously
Заместительная почечная терапия (гемодиализ/гемодиализация) Renal replacement therapy (hemodialysis/hemodiafiltration)	Показания: • нарушение функции почек; • перегрузка объемом; • стойкие электролитные нарушения, которые не поддаются медикаментозному лечению; • уремия Indications: • impaired renal function; • volume overload; • persistent electrolyte disturbances not respond to medical treatment; • uremia

и глубины дыхательных движений (при $pO_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $pCO_2 > 45$ мм рт. ст.), возникает необходимость проведения неинвазивной или инвазивной вентиляции легких в зависимости от степени и выраженности дыхательной недостаточности.

Основные патологические события при СОЛО и пути их коррекции представлены в табл. 1.

При СОЛО наряду с повышением концентрации ионов калия, фосфора, мочевой кислоты происходит рост уровня лактата в сыворотке крови [11]. Традиционно лактацидоз этиологически включает 2 категории: тип А и тип В. Лактацидоз типа А является результатом тканевой гипоксии с нарушением адекватной тканевой перфузии при геморрагическом, кардиогенном и септическом шоке. Состояние ассоциируется с острой гипотензией, которая может быть результатом травмы (в том числе хирургической), инфаркта/некроза (при инфаркте миокарда) или системной инфекции, вызывая кардиоваскулярный коллапс. Лактацидоз типа В имеет место при нормальной тканевой перфузии и оксигенации. Лактат типа В высвобождается из опухолевых клеток при спонтанном или лекарственно-индуцированном лизисе. Однако не только противоопухолевые лекарственные препараты способны вызывать повышение в сыворотке крови концентрации лактата типа В. Например, метформин, теофиллин, ацетаминофен, салицилаты, адреналин, норадреналин способствуют росту концентрации лактата типа В.

Следовательно, понимание механизмов развития СОЛО, его факторов риска, своевременный клинко-лабораторный и инструментальный мониторинг витальных функций позволяют вовремя выявлять это жизнеугрожающее осложнение, а современный арсенал лекарственных препаратов и экстракорпоральных методов — проводить эффективную терапию.

С января 2009 г. по январь 2022 г. в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (далее — НИИ ДООИГ) получили лечение 379 больных с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза и неходжкинской лимфомы — теми нозологическими формами, лечение которых наиболее часто осложняется развитием СОЛО. Биохимические признаки СОЛО отмечены в 350 (93,4 %) случаях и были представлены сочетанием следующих показателей: гиперкалиемия 5,5–6,5 ммоль/л, гиперфосфатемия 1,7–2,1 ммоль/л, гиперурикемия 476–570 мкмоль/л, повышение уровня ЛДГ на 25 % и более от исходного. Консервативная терапия, включавшая назначение аллопуринола, инфузионных растворов в объеме 3000–4000 мл/м²/сут (под контролем форсированного диуреза), начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы, позволила эффективно купировать СОЛО.

У 31 (8,8 %) из 350 пациентов консервативная тактика лечения СОЛО оказалась неэффективной, что потребовало проведения сеансов ГДФ (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с синдромом острого лизиса опухоли

Table 2. Clinical characteristics of patients with acute tumor lysis syndrome

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (диапазон) Median age (range)	7,5 года (10 мес–16 лет) 7.5 years (10 months–16 years)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	25 (80,6) 6 (19,4)
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%): острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia неходжкинская лимфома non-Hodgkin's lymphoma	11 (35,5) 20 (64,5)
Среднее количество сеансов гемодиализации (диапазон) Average number of hemodialysis procedures (range)	3 (1–15)

Среди 31 пациента с СОЛО преобладали больные неходжкинской лимфомой (как правило, лимфомой Беркитта IV стадии) — 20 (64,5 %), больных острым лимфобластным лейкозом с гиперлейкоцитозом выше 100×10^9 /л было 11 (35,5 %). Показаниями для проведения ГДФ явилась острая почечная недостаточность (анурия) в сочетании с гиперкалиемией (уровень калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемией (уровень фосфора в сыворотке крови более 2 ммоль/л), не поддающаяся консервативной терапии.

Введение расбуриказы было проведено 5 (16,1 %) пациентам по заключению врачебного консилиума. В 4 из 5 случаев достаточно было 1 введения препарата для нормализации уровня мочевой кислоты. Всем 4 больным не потребовалась дальнейшая ГДФ. Одному больному расбуриказу вводилась дважды, но, несмотря на нормализацию уровня мочевой кислоты крови, консервативная терапия гиперкалиемии и гиперфосфатемии оказалась безуспешной, что потребовало проведения ГДФ (3 сеанса).

Для примера успешного лечения СОЛО у пациента с лимфомой Беркитта приводим клинический случай.

Клинический случай

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографии ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Больной С., 4 лет, заболел 24–26 июля 2019 г.: на коже спины появились элементы сыпи. В течение суток отмечено распространение сыпи на кожу конечностей,

передней брюшной стенки. Ребенок был осмотрен педиатром, заподозрен дерматит, рекомендована терапия преднизолоном. На фоне приема преднизолона 27–28 июля 2019 г. появились жалобы на вздутие и увеличение размера живота. С 29–30 июля 2019 г. состояние пациента ухудшилось: нарастала слабость, снизился аппетит, появились боли в животе. По месту жительства были выполнены магнитно-резонансная томография и рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которых выявлено увеличение лимфатических узлов брюшной полости. С подозрением на лимфому ребенок был направлен в НИИ ДОиГ для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении больного в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ ДОиГ (05.08.2019) состояние оценено как тяжелое, обусловлено лимфопролиферативным, интоксикационным синдромами, кахексией. Кожные покровы бледные, умеренно влажные; на туловище и конечностях — элементы пятнисто-папулезной сыпи с тенденцией к слиянию, выражен кожный зуд (рис. 2). Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хорошо проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 22 в минуту. Гемодинамика стабильная, АД 100/70 мм рт. ст., пульс 98 уд/мин. Живот резко увеличен в размере за счет опухоли. При пальпации в центральных и боковых отделах живота определялось опухолевое образование, плотное, ограниченно подвижное. Печень при пальпации и перкуссии +2,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +1 см. Стула не было в течение 2 сут. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Диурез в достаточном объеме.

При обследовании (05.08.2019) в общем анализе крови: количество лейкоцитов $11,17 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $473 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина 100 г/л. Лейко-



Рис. 2. Внешний вид больного лимфомой Беркитта. Живот увеличен в размере, на коже элементы сыпи (результат редкого поражения при лимфоме Беркитта) (фото представлено с согласия родителей пациента)

Fig. 2. Patient with Burkitt's lymphoma. The abdomen is enlarged, there are elements of a rash on the skin (rare manifestation of Burkitt's lymphoma) (photo provided with the consent of the patient's parents)

цитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови: уровни глюкозы 3,3 ммоль/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинина 56 мкмоль/л, мочевой кислоты 801 ммоль/л, общего билирубина 3,7 мкмоль/л, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) 15,5 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) 139 Ед/л, ЛДГ 7163 Ед/л, содержание калия 4,89 ммоль/л, фосфора 0,9 ммоль/л.

При проведении рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости (06.08.2019) установлено, что вся полость живота заполнена конгломератом, представленным измененными петлями тонкой кишки, утолщенными большим и малым сальниками, узловыми образованиями на брюшине, брыжейках тонкой и сигмовидной кишок, увеличенными лимфатическими узлами брюшной полости, в том числе в области ворот печени и селезенки. Диаметр отдельных опухолевых узлов достигал 4 см. Конгломерат распространялся в забрюшинное пространство с вовлечением лимфатических узлов. Протяженность конгломерата составляла 30 см. Стенка толстой кишки не изменена. Конгломерат увеличенных лимфатических узлов сдавливал почечные артерии, смещал мочевой пузырь вправо и вниз, почки и селезенку — кзади, поджелудочную железу — кзади и влево. Печень, поджелудочная железа, правая и левая почки, селезенка без очаговых изменений; чашечно-лоханочная система не расширена. Концентрационная и выделительная функции почек не снижены. В полости живота межпетельно и свободно выявлялось небольшое количество жидкости (рис. 3).

На фоне обогащенного и деформированного легочного рисунка очаговые и инфильтративные изменения в легких по данным рентгеновской компьютерной томографии не выявлены. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкость и газ в плевральных полостях не определялись. В области переднего реберно-диафрагмального синуса, справа на плевре, выявлялись единичные узлы до 1 см в диаметре.

По данным миелограммы признаков поражения костного мозга не отмечено. При цитологическом исследовании спинномозговой жидкости опухолевые клетки не обнаружены.

В целях получения образцов новообразования для последующего гистологического и иммуногистохимического исследований пациенту была назначена лапароскопическая биопсия лимфатических узлов брюшной полости. В операционной перед проведением биопсии были взяты анализы крови. В общем анализе крови: количество эритроцитов $3,33 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $512 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $13,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина 94 г/л. Результаты исследования кислотно-щелочного состояния и газов крови: рН 7,39, pCO_2 31 мм рт. ст., pO_2 32 мм рт. ст., уровни натрия 137 ммоль/л, калия 3,7 ммоль/л, глюкозы 3,2 ммоль/л, лактата — 7,6 ммоль/л. В биохимическом анализе крови: активность АЛТ 24,15 Ед/л, АСТ 247,78 Ед/л, уровни креатинина 56,84 мкмоль/л, общего билирубина 10,11 мкмоль/л, общего белка 71,54 г/л.

При обеспечении лапароскопической биопсии проводилась общая ингаляционная анестезия с интубацией



Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: общий вид опухолевого конгломерата, занимающего всю полость живота (обозначен стрелками)

Fig. 3. CT scan of the abdomen with intravenous contrast: general view of the tumor conglomerate occupying the entire abdominal cavity (indicated by arrows)

трахеи и искусственной вентиляции легких. Перед интубацией внутривенно вводили дексаметазон 4 мг (продолжает и потенцирует действие анальгетиков, обладает антиэметическим свойством), раствор фентанила 0,005 % 1,0 мл; в целях облегчения ларингоскопии назначили миорелаксант — раствор рокурония бромид 10 мг. По данным электрокардиомонитора регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 125 уд/мин.

Через 45 мин от начала операции: АД 95/76 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин, SpO_2 99 %. В анализе кислотно-щелочного состояния по данным лабораторного мониторинга: pH 7,22, pCO_2 53 мм рт. ст., pO_2 45 мм рт. ст., содержание натрия 126 ммоль/л, калия 6,6 ммоль/л, кальция 0,91 ммоль/л, глюкозы 2,9 ммоль/л, лактата 11,4 ммоль/л. С учетом резкого роста уровня калия заподозрен СОЛЮ.

Начата инфузионная терапия внутривенно: натрия хлорид 0,9 % 15 мл/кг/ч, фуросемид 0,5 мл, раствор кальция глюконата 10 % 10 мл, раствор глюкозы 40 % 10 мл. По данным электрокардиомонитора после завершения операции отмечена фибрилляция желудочков. Выполнена дефибрилляция — J30, J50, J100 последовательно. Назначены: лидокаин 40 мг + 40 мг внутривенно дробно; амиодарон 100 мг + 100 мг внутривенно капельно, дробно; раствор кальция глюконата 10 % 5 мл + 5 мл внутривенно; раствор глюкозы 40 % 10 мл + 10 мл внутривенно. Выполнена поддержка гемодинамики растворами норэпинефрина и эпинефрина. Через 30 мин на фоне интенсивной терапии данные электрокардиомонитора: узловой ритм с ЧСС 78–88 уд/мин, АД 80/40 мм рт. ст., SpO_2 100 % (рис. 4). По данным биохимического анализа крови отмечено нарастание гиперкалиемии (до 9 ммоль/л) и лактатацидоза (уровень лактата 15 ммоль/л, pH 6,86; дефицит оснований — 24).

С учетом прогрессивного увеличения уровня калия (с 6,6 ммоль/л через 45 мин от начала операции до 9 ммоль/л через 120 мин) и лактата (с 11,4 ммоль/л через 45 мин от начала операции до 15 ммоль/л через 120 мин), выраженного метаболического ацидоза (pH 6,86) было принято решение об экстренном проведении ГДФ в целях снижения уровня калия, предположительно поступающего из распадающейся опухоли.

Через 40 мин после начала ГДФ наблюдались первые эпизоды синусового ритма, еще через 40 мин — снижение уровня калия до 6,6 ммоль/л и лактата до 9,2 ммоль/л. Полное восстановление синусового ритма, стабилизация гемодинамики (АД 100/55 мм рт. ст., ЧСС 100 уд/мин) отмечены через 2 ч от начала процедуры ГДФ.

Интраоперационно выполнен забор асцитической жидкости для цитологического исследования, по результатам которого найдены бластные клетки с выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы. При цитологическом исследовании биоптата опухолевого конгломерата брюшной полости определялись клетки

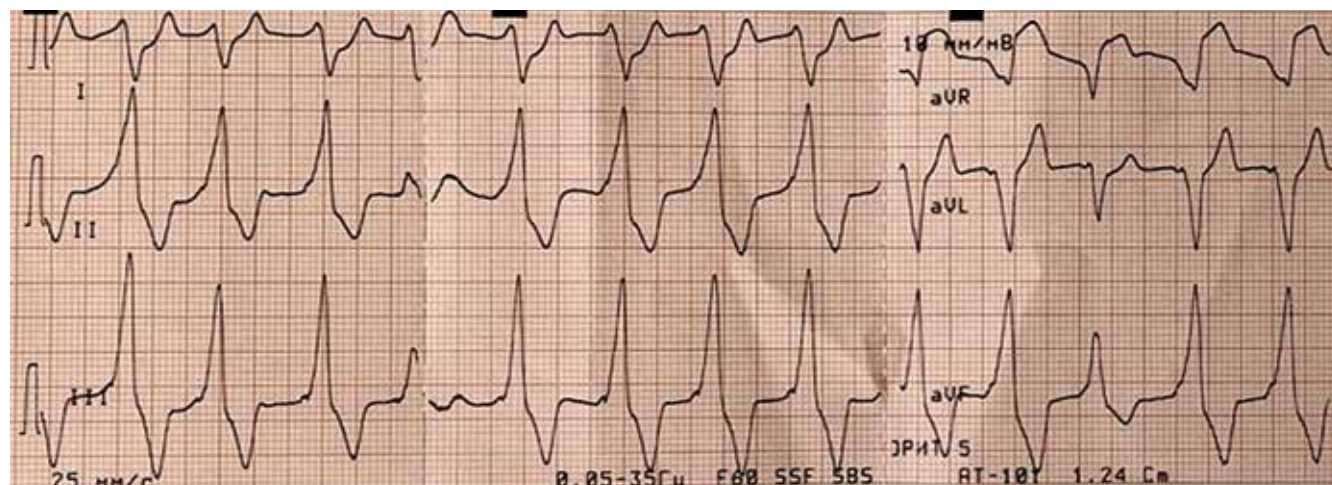


Рис. 4. Узловой ритм регулярный, с частотой сердечных сокращений 83 уд/мин. Признаки гиперкалиемии

Fig. 4. Nodal rhythm, regular, with a heart rate of 83/min. Signs of hyperkalemia

эпителия, макрофаги, клетки мезотелия, единичные укрупненные сохранные клетки, как разрозненно лежащие, так и в виде единичных скоплений с нежной структурой хроматина, выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы.

В связи с неясным генезом кожных элементов сыпи проведена биопсия кожи, мазки-отпечатки биоптата направили на цитологическое исследование, которое позволило определить скопления бластных клеток с нежной структурой хроматина, округлыми ядрами, выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы. Цитологический материал соответствовал лимфоме Беркитта.

По результатам гистологического исследования биоптата кожи и опухолевого образования брюшной полости картина оказалась идентичной и была представлена диффузной пролиферацией лимфоидных клеток средних размеров с бластной структурой хроматина. Привлекало внимание обилие митозов и макрофагов, фагоцитирующих апоптотические тельца. Гистологическая картина соответствовала классическому варианту лимфомы Беркитта.

С учетом морфоиммунологической верификации диагноза, результатов инструментальных методов обследования установлен клинический диагноз: лимфома Беркитта с поражением лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, брыжейки, тонкой и сигмовидной кишок, кожи, плевры; асцит; III стадия, 4-я группа риска; СОЛО.

В отделении реанимации и интенсивной терапии начата циторедуктивная префаза протокола B-NHL-BFM 95. В связи с высоким уровнем азотемии, ферментемии и цитологией проведена заместительная почечная терапия (3 сеанса ГДФ). Максимальные уровни биохимических показателей за курс лечения у пациента составляли: ЛДГ 24826 Ед/л, АСТ 5830 Ед/л, АЛТ 3230 Ед/л, фосфор 3,98 ммоль/л.

С учетом инициального повышения уровня мочевой кислоты (по данным биохимического анализа крови 801 ммоль/л) вводили расбуриказу. Это позволило уже после первого ее введения в сочетании с комплексной поддерживающей терапией снизить уровень мочевой кислоты до 375 ммоль/л. На 2-й день противоопухолевой терапии отмечены выраженный регресс кожных проявлений, уменьшение размера живота.

Дальнейшая тактика терапии соответствовала протоколу B-NHL-BFM 95 (блок АА с ритуксимабом). С учетом крайне тяжелого состояния больного, признаков почечной недостаточности, асцита дозу метотрексата редуцировали на 50 %. Постхимиотерапевтический период осложнился развитием аплазии кроветворения, парезом кишечника, двусторонней пневмонией, клостридиальным сепсисом, что потребовало антибактериальной, гемотрансфузионной, инфузионной и этиотропной терапии. В целях соблюдения тайминга терапии и снижения неблагоприятного прогностического влияния удлинения межкурсового ин-

тервала на 15-й день перерыва после блока АА был введен ритуксимаб.

Второй блок полихимиотерапии (ВВ) начат на 21-й день перерыва после первого блока. По данным клинико-инструментального обследования, проведенного перед блоком ВВ, признаков опухолевого процесса не отмечено, что позволило констатировать полный эффект. Программа лечения была продолжена и включала еще 5 консолидирующих блоков интенсивной полихимиотерапии. На сегодняшний день (26.07.2022) больной полностью завершил программное лечение и находится в 1-й полной ремиссии, которая продолжается уже почти 3 года.

Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует успех ведения пациента мультидисциплинарной командой, когда грамотное сочетание противоопухолевой и интенсивной поддерживающей терапии позволило провести полихимиотерапию и купировать развившиеся осложнения.

Тем не менее, несмотря на весь спектр консервативной терапии, применение современных лекарственных препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты (расбуриказа и аллопуринол), использование ГДФ, летальный исход у онкогематологических больных с СОЛО, по нашим данным, отмечен в 7 (22,6 %) случаях. Большинство (5 из 7) фатальных случаев зарегистрировано в период с 2009 по 2013 г., с 2014 по 2022 г. отмечено 2 летальных исхода, обусловленных СОЛО. Присоединение инфекционных осложнений на фоне течения высокосложного онкологического процесса и СОЛО зафиксировано у 3 (9,7 %) пациентов и во всех 3 случаях возбудителем оказались полирезистентные бактерии. Следовательно, непосредственно спонтанный или индуцированный опухолевый лизис с развитием полиорганной недостаточности, не поддающийся коррекции, стал причиной смерти у 4 (12,9 %) больных.

Все 24 (77,4 %) пациента с острым лимфобластным лейкозом и гиперлейкоцитозом, неходжкинской лимфомой IV стадии, перенесшие СОЛО и ГДФ, живы. При наблюдении за ними в течение в среднем 6 лет (от 7 мес до 13 лет) признаков почечной дисфункции нет.

Заключение

Синдром острого лизиса опухоли является жизнеугрожающим состоянием при лечении лейкозов и лимфом у детей. Факторами риска развития СОЛО являются гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ и большая опухолевая масса (как правило, соответствующая III–IV стадии заболевания). Консервативная профилактика СОЛО (инфузионная терапия, применение аллопуринола и расбуриказы, начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы) оказывается эффективной у 93,4 % больных. Тем не менее у 8,8 % пациентов СОЛО приобретает стремительный характер

с невозможностью консервативно корректировать показатели калия, фосфора, мочевой кислоты, признаки острого почечного повреждения, что требует проведения ГДФ. Необходимость проведения интенсивной терапии и противоопухолевого лечения сопровождается присоединением инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности, что повышает вероятность летального исхода, по нашему опыту и данным литературы, до 21,4–22,6 %.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития СОЛО, создание лекарственных препаратов, эффективно действующих на ключевые этапы элиминации продуктов распада опухолевых клеток, наряду с мультидисциплинарным ведением крайне тяжелых пациентов с высокостепенными онкогематологическими заболеваниями позволят более результативно проводить лечение такого жизнеугрожающего осложнения, как СОЛО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wösten-van Asperen R.M., van Gestel J.P.J., van Grotel M. et al. PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;142:153–63. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.014
2. Park K.M., Yang E.J., Lee J.M. et al. Treatment outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis in the yeungnam region of korea: a multicenter retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42(4):275–80. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001771
3. Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Петина О.А. и др. Мультидисциплинарный подход и высокоинтенсивная терапия тяжелого синдрома острого лизиса опухоли у ребенка 4 лет с лимфомой Беркитта. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(4):266–74.
Valiev T.T., Matinyan N.V., Petina O.A. et al. Multidisciplinary approach and highintensity therapy of severe acute tumor lysis syndrome in a 4-year-old child with Burkitt lymphoma. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(4):266–74. (In Russ.)
4. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):41–3.
Baryakh E.A., Valiev T.T., Atskov K.V. et al. Intensive care of Burkitt's lymphoma: two case reports. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):41–3. (In Russ.)
5. Dhar M., Prakash S., Pandey V., Pai V.K. Intraoperative tumor lysis syndrome in a child with Wilms' tumor. *Anesth Essays Res* 2016;10(1):145–7. DOI: 10.4103/0259-1162.171446
6. Naeije G., Meert A.P., Deneft F. et al. B-cell lymphoma presenting with renal failure associated to spontaneous tumor lysis syndrome and urinary tract obstruction. *J BUON* 2005;10(3):397–400.
7. Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M., Leung A.K. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context* 2020;9:2019-8-2. DOI: 10.7573/dic.2019-8-2
8. Ibrahim U., Saqib A., Mohammad F. et al. Rasburicase-induced methemoglobinemia: the eyes do not see what the mind does not know. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(4):309–13. DOI: 10.1177/1078155217701295
9. Allen K.C., Champlain A.H., Cotliar J.A. et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf* 2015;38(2):183–7. DOI: 10.1007/s40264-014-0255-7
10. Cairo M.S., Thompson S., Tangirala K., Eaddy M.T. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(3):173–8. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.003
11. Freidenburg A.S., Brandoff D.E., Schiffman F.J. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine* 2007;86(4):225–32. DOI: 10.1097/MD.0b013e318125759a

Вклад авторов

Н.В. Матинян, Т.Т. Валиев, Л.А. Мартынов, В.П. Акимов, Е.А. Ковалева, Ю.В. Буйденко: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

N.V. Matinyan, T.T. Valiev, L.A. Martynov, V.P. Akimov, E.A. Kovaleva, Yu.V. Buidenok: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Матинян / N.V. Matinyan: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Л.А. Мартынов / L.A. Martynov: <https://orcid.org/0000-0001-9013-2370>
В.П. Акимов / V.P. Akimov: <https://orcid.org/0000-0002-2064-1716>
Е.А. Ковалева / E.A. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0002-9086-7526>
Ю.В. Буйденко / Yu.V. Buidenok: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. 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.

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Фармакоэкономический анализ применения фиксированных по длительности режимов таргетной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в сравнении с терапией, применяемой до прогрессии или непереносимой токсичности

А.Р. Касимова^{1,2}, А.С. Колбин^{1,3}, М.А. Проскурин³, Ю.Е. Балыкина³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 127994 Москва, Рахмановский пер., 3/25;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Алина Рашидовна Касимова kasi-alina@yandex.ru

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. При ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз (≥ 5000 моноклональных В-лимфоцитов), отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга. В российских клинических рекомендациях «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. утверждены несколько основных режимов химиотерапии, применяемых для лечения пациентов с ХЛЛ.

Цель исследования – фармакоэкономический анализ целесообразности применения фиксированных режимов терапии на основе венетокласа в сравнении с другими таргетными лекарственными препаратами, зарегистрированными в России, относящимися к классу ингибиторов брутонкиназы, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или непереносимой токсичности.

Материалы и методы. Был составлен перечень прямых затрат в системе здравоохранения. Для оценки изменения структуры затрат и анализа влияния на бюджет построены 4 математические модели с позиции системы здравоохранения. В рамках модели 1 проанализированы прямые затраты системы здравоохранения за 5 лет без учета добавления в модель новых пациентов. На начало моделирования пациенты были равно разделены между стратегиями, в дальнейшем происходило естественное выбывание пациентов из цикла. В рамках моделей 2–4 проанализированы экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетокласа.

Результаты. При использовании комбинаций венетоклас + ритуксимаб и венетоклас + обинутузумаб у 65 % новых пациентов на 2-й год анализа влияния на бюджет будет наблюдаться снижение затрат на 6,97 %. В случае увеличения использования для новых пациентов венетокласа в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом до 80 % на 5-й год анализа влияния на бюджет прямые затраты уменьшатся на 31,17 %, до 9 077 299 932 руб.

Заключение. Увеличение доли использования комбинаций на основе венетокласа с фиксированным режимом приема по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или непереносимой токсичности, во всех моделях демонстрирует экономическую целесообразность.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, фармакоэкономический анализ, химиотерапия, анализ влияния на бюджет, венетоклас, ингибитор брутонкиназы

Для цитирования: Касимова А.Р., Колбин А.С., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения фиксированных по длительности режимов таргетной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в сравнении с терапией, применяемой до прогрессии или непереносимой токсичности. Онкогематология 2022; 17(4):196–204. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-196-204

Pharmacoeconomic analysis of fixed-duration targeted therapy regimens for chronic lymphocytic leukemia compared with therapy used until progression or intolerable toxicity

A.R. Kasimova^{1,2}, A.S. Kolbin^{1,3}, M.A. Proskurin³, Yu.E. Balykina³

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 3/25, Rakhmanovskiy Pereulok, Moscow 127994, Russia;

³Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Alina Rashidovna Kasimova kasi-alina@yandex.ru

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a B-cell tumor of small B-lymphocytes. In CLL, significant lymphocytosis (≥ 5000 monoclonal B-lymphocytes) is observed in the blood, there are no morphological signs of bone marrow involvement. The 2020 Russian Clinical Guidelines “Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocyte lymphoma” approved several main chemotherapy regimens for the treatment of CLL patients.

Aim. To perform a pharmacoeconomic analysis of the feasibility of fixed therapy regimens based on venetoclax in comparison with other targeted drugs registered in Russia, from the class of Bruton kinase inhibitors, used until CLL progression or unacceptable toxicity.

Materials and methods. A list of direct costs in the health care system was compiled. To assess the change in the cost structure and budget impact analyze, 4 mathematical models were constructed from a health care system perspective. Model 1 analyzed the direct costs of the health care system over 5 years, without taking into account the addition of new patients to the model. At the beginning of the modeling, the patients were equally divided between the strategies; later, there was a natural withdrawal of patients from the cycle. Models 2–4 analyze the economic impact of increasing the proportion of venetoclax-based fixed regimens.

Results. With venetoclax + rituximab and venetoclax + obinutuzumab combinations used in 65 % of new patients, a cost reduction of 6.97 % would be observed in 2nd year of the budget impact analysis. In the case of an increase in the use of venetoclax in combination with rituximab or obinutuzumab to 80 % for new patients in the 5th year of the budget impact analysis, direct costs will decrease by 31.17 %, to 9,077,299,932 rubles.

Conclusion. Increasing the proportion of fixed-dose venetoclax-based combinations compared to regimens prior to CLL progression or unacceptable toxicity in all models demonstrates cost-effectiveness.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, pharmacoeconomic analysis, chemotherapy, budget impact analysis, venetoclax, Bruton kinase inhibitor

For citation: Kasimova A.R., Kolbin A.S., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Pharmacoeconomic analysis of fixed-duration targeted therapy regimens for chronic lymphocytic leukemia compared with therapy used until progression or intolerable toxicity. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):196–204. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-196-204

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. При ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз (≥ 5000 monoclonal B-lymphocytes), отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга.

Заболеваемость ХЛЛ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет около 4 случаев на 100 тыс. населения в год [1], в России регистрируемая распространенность ниже и остается стабильной на протяжении нескольких лет. Так, в 2017 г. в России заболеваемость ХЛЛ составила 2,91 случая на 100 тыс. населения, в том числе в Центральной России – 3,48 на 100 тыс. населения [2], в 2020 г. – 2,62 случая на 100 тыс. населения, в том числе в Центральной России – 2,88 на 100 тыс. населения [3]. Заболевание наиболее распространено в старшей возрастной группе. Медиана возраста при установлении диагноза составляет примерно 70 лет, также есть различия по полу: мужчины заболевают в 1,5–2,0 раза чаще [4]. Соотношение вновь диагностированных случаев к количеству летальных исходов составляет 3:1 [1].

Данное заболевание характеризуется высокой клинико-биологической гетерогенностью, в связи с чем ранняя диагностика может быть затруднительна. Основой ХЛЛ является пролиферация клона зрелых В-лимфоцитов преимущественно в костном мозге, в даль-

нейшем их количество увеличивается в крови, лимфатических узлах и селезенке. Прогноз для пациентов с ХЛЛ зависит от стадии заболевания и группы риска, медиана выживаемости варьирует от нескольких месяцев до десятков лет [5].

Цель лечения пациентов с ХЛЛ зависит от возраста и общесоматического статуса. Поскольку около 30 % пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, которое в момент выявления не оказывает влияния на продолжительность и качество жизни, терапия должна начинаться при наличии как минимум одного из показаний по критериям Международной рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL) 2018 г. [6].

В российских клинических рекомендациях «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. [7] утверждено несколько основных режимов химиотерапии для лечения пациентов с ХЛЛ. При этом режимы, назначаемые в 1-й и 2-й линиях, различаются, а некоторые режимы могут применяться и в 1-й, и во 2-й линии (табл. 1).

Терапия венетоклаком является режимом с фиксированным по длительности применения курсом. Длительность курса венетоклак + ритуксимаб составляет 24 мес, курс венетоклак + обинутузумаб состоит из 12 циклов продолжительностью около 1 года [8]. Применение альтернативных схем происходит до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Таблица 1. Режимы химиотерапии, применяемые для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом**Table 1.** Chemotherapy regimens for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

1-я линия 1 st line	2-я линия 2 nd line
Ибрутиниб Ibrutinib	Ибрутиниб Ibrutinib
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab
Венетоклакс Venetoclax	Венетоклакс Venetoclax
Венетоклакс + обину-тузумаб Venetoclax + obinutuzumab	Венетоклакс + ритуксимаб Venetoclax + rituximab
Акалабрутиниб Acalabrutinib	Акалабрутиниб Acalabrutinib
Акалабрутиниб + обину-тузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	Акалабрутиниб + обину-тузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab

Цель исследования — фармакоэкономический анализ целесообразности применения фиксированных режимов терапии на основе венетоклакса в сравнении с другими таргетными лекарственными препаратами, зарегистрированными в России, относящимися к классу ингибиторов брутонкиназы, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности.

Материалы и методы

На основании российских клинических рекомендаций «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. были посчитаны прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи профильным пациентам для различных схем химиотерапии. Продолжительность цикла терапии принимали равной 28 дням, длительность курса — 12 мес. Временной горизонт исследования составил 5 лет.

На основании опубликованных данных о распространенности заболевания [9, 10], показаний к назначению химиотерапии 1-й и 2-й линий была рассчитана целевая популяция. Для каждого режима химиотерапии в соответствии с российскими клиническими рекомендациями рассчитана средняя доза на цикл. Акалабрутиниб не входит в рекомендованные схемы химиотерапии, режим его использования указан в инструкции по медицинскому применению [11].

Был составлен перечень прямых затрат в системе здравоохранения:

- стоимость лекарственных препаратов для лечения пациентов с ХЛЛ;

- стоимость введения лекарственных препаратов в условиях дневного стационара;
- стоимость купирования нежелательных лекарственных реакций;
- стоимость сопутствующей и сопроводительной терапии.

Для оценки изменения структуры затрат и анализа влияния на бюджет (АВБ) построены 4 математические модели с позиции системы здравоохранения. В рамках модели 1 проанализированы прямые затраты системы здравоохранения за 5 лет без учета добавления в модель новых пациентов. На начало моделирования пациенты были равно разделены между стратегиями, в дальнейшем происходило естественное выбывание пациентов из цикла.

В рамках моделей 2–4 проанализированы экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетоклакса:

- до 60 % (суммарно) к 5-му году моделирования (модель 2);
- до 60 % (в каждой из линий терапии) к 3-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (модель 3);
- до 60 % (в каждой из линий терапии) к 1-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (модель 4).

Во всех моделях на 1-й год моделирования распределение пациентов принимали равным. В дальнейшем изменяли только вероятность распределения новых пациентов. В табл. 2 представлены вероятности перехода на очередной год терапии для режимов 1-й и 2-й линий. При этом стоимость терапии пациентов, не завершивших год по любым причинам, принимали равной стоимости 6 мес терапии. Временной горизонт исследования: краткосрочный (1 год), среднесрочный (3 года), долгосрочный (5 лет).

Результаты

Исходная популяция составила 800 пациентов, при этом число пациентов, получающих режимы 1-й линии терапии, было 268, режимы 2-й линии терапии — 532.

Стоимость 1 цикла каждого из рекомендованных режимов химиотерапии приведена в табл. 3. При расчете цены 1 мг ритуксимаба учитывались данные только о лиофилизате для приготовления раствора для внутривенного введения.

При оценке стоимости введения лекарственного средства исходили из того, что для 1 внутривенного введения пациенту необходимо однократно посетить лечебное учреждение. В качестве стоимости введения лекарственного средства был взят тариф на 1 посещение стационара/дневного стационара «хронический лимфолейкоз», который в 2022 г. составляет 1693,50 руб. (рис. 1) [12].

В стоимости сопутствующей терапии учитывали заместительную терапию гипогаммаглобулинемии, лечение болевого синдрома, сезонную вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Стоимость

Таблица 2. Вероятность перехода на очередной год терапии для режимов 1-й и 2-й линий, %
Table 2. Probability of the next therapy year for 1st and 2nd line regimens, %

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	1-й год 1 st year	2-й год 2 nd year	3-й год 3 rd year	4-й год 4 th year	5-й год 5 th year
Режимы 1-й линии 1 st line regimens					
Ибрутиниб Ibrutinib	86,0	66,0	46,3	28,0	8,0
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	78,7	67,3	60,7	61,0	60,5
Венетоклакс Venetoclax	69	46	27	12	12
Венетоклакс + обинутузумаб Venetoclax + obinutuzumab	77,3	—	—	—	—
Акалабрутиниб Acalabrutinib	90	79	50	50	50
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	90	79	79	74,5	74,5
Режимы 2-й линии 2 nd line regimens					
Венетоклакс Venetoclax	69	46	27	12	12
Венетоклакс + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	72	72	—	—	—
Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab	70,7	66,0	59,2	30,0	7,0
Ибрутиниб Ibrutinib	86,0	66,0	46,3	28,0	8,0
Акалабрутиниб Acalabrutinib	90	79	50	50	50
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	90	79	79	74,5	74,5

сопутствующей терапии составила 132 325,78 руб. (см. рис. 1).

Стоимость терапии, направленной на коррекцию нежелательных лекарственных реакций, складывали из стоимости лекарственного средства, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием нежелательных явлений с учетом частоты их возникновения при различных режимах химиотерапии. Затраты на сопутствующую терапию учитывались во всех режимах химиотерапии (см. рис. 1).

Как видно из данных рис. 1, при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при применении стратегии ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб — 7563414 руб. Суммарные затраты при использовании акалабрутинива в комбинации с обинутузумабом были на 0,9 % ниже и составили 7495453 руб. в расчете на 1 пациента. Разница в затратах возникала вследствие различной стоимости курса лекарственного препарата, а также купирования нежелательных явлений.

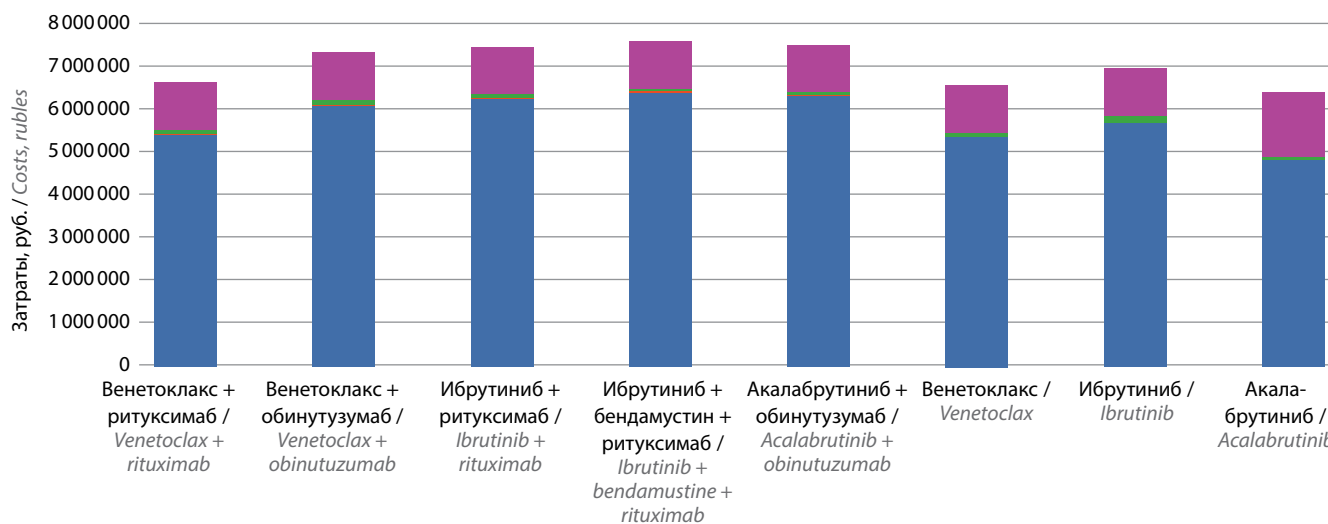
В рамках модели 1 наименьшие прямые затраты среди режимов 1-й линии были при использовании фиксированного режима венетоклакс + обинутузумаб — 244 304 384 руб. Терапия фиксированным режимом за 3 года была на 86,76 % дешевле самой дорогой стратегии акалабрутиниб + обинутузумаб, на 85,49 % дешевле монотерапии ибрутинибом и на 84,19 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. К 5 годам разница становится еще больше: фиксированный режим венетоклакс + обинутузумаб на 91,3 % дешевле стратегии акалабрутиниб + обинутузумаб, на 88,74 % дешевле монотерапии ибрутинибом и на 88,81 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. Суммарные прямые затраты за 5 лет представлены на рис. 2.

Аналогичные результаты получены при анализе стратегий 2-й линии терапии. Наименьшие прямые затраты среди режимов 2-й линии были при использовании фиксированного режима венетоклакс + ритуксимаб — 744 081 048 руб. Терапия фиксированным режимом

Таблица 3. Стоимость одного курса различных режимов лекарственной терапии, руб.

Table 3. The cost of one therapy course in various regimens, rubles

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	1-й год 1 st year	2-й год 2 nd year	Последующие годы Subsequent years
Венетоклак Venetoclax	5 317 456,60	5 651 665,68	5 651 665,68
Ибрутиниб Ibrutinib	5 659 739,45	5 659 739,45	5 659 739,45
Акалабрутиниб Acalabrutinib	4 786 114,67	4 786 114,67	4 786 114,67
Венетоклак + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	5 366 076,66	5 216 922,16	Не используется Not used
Венетоклак + обинутузамаб Venetoclax + obinutuzumab	6 061 621,80	Не используется Not used	Не используется Not used
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	6 225 274,83	5 659 739,45	5 659 739,45
Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab	6 360 739,09	5 659 739,45	5 659 739,45
Акалабрутиниб + обинутузамаб Acalabrutinib + obinutuzumab	6 291 081,01	4 786 114,67	4 786 114,67



	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274
	100 727	100 727	58 588	39 917	56 856	85 506	158 492	62 180
	10 161	15 242	11 855	30 483	15 242	—	—	—
	5 367 909	6 061 622	6 227 413	6 360 739	6 291 081	5 317 457	5 659 739	4 786 115

- Стоимость сопутствующей и сопроводительной терапии / The cost of supportive care
- Стоимость купирования нежелательных явлений / The cost of adverse events treatment
- Стоимость введения лекарственного средства / The cost of drug administration
- Стоимость лекарственного средства / The cost of drug

Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на 1 пациента (горизонт моделирования 1 год)

Fig. 1. Total costs of treatment by comparison strategies per 1 patient (modeling horizon 1 year)

за 3 года была на 59,67 % дешевле самой дорогой стратегии применения акалабрутиниб + обинутузамаб, на 55,8 % дешевле монотерапии ибрутинибом

и на 51,83 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. За 5 лет разница становится более существенной. Использование фиксированного режима венетоклак +

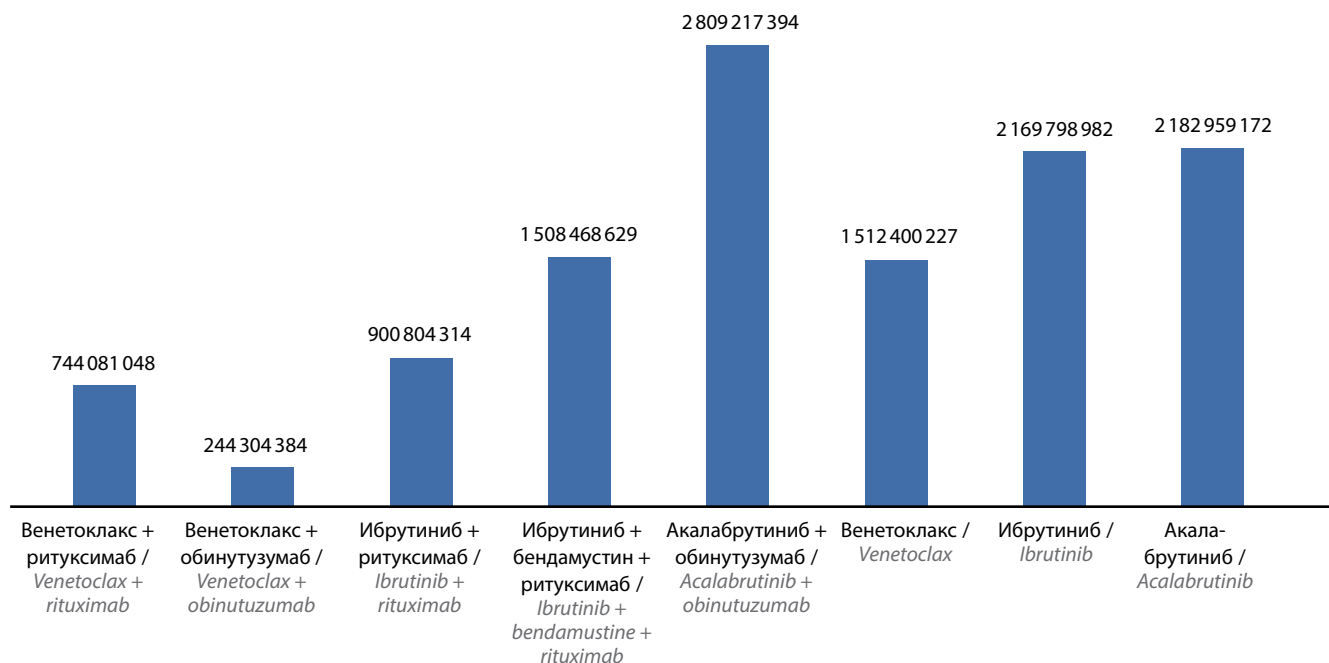


Рис. 2. Суммарные (за 5 лет) затраты на химиотерапию с учетом всех пролеченных пациентов, руб.

Fig. 2. Total (over 5 years) costs of chemotherapy, including all treated patients, rubles

ритуксимаб дешевле самой дорогой стратегии применения акалабрутиниб + обинутизумаб на 73,51 %, дешевле монотерапии ибрутинибом на 65,71 % и на 65,91 % дешевле монотерапии акалабрутинибом (см. рис. 2).

Для проверки гипотезы о снижении общих затрат и экономии бюджета при увеличении доли пациентов, получающих фиксированные режимы на основе венетоклакса, были построены модели 2, 3 и 4. В этих моделях анализировали экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетоклакса.

Во всех моделях при увеличении доли использования комбинаций на основе венетоклакса было продемонстрировано снижение итоговых затрат. При этом, чем больше доля венетоклакса, тем большей экономии удавалось достичь. Так, в модели 4 исходили из постепенного увеличения доли применения комбинаций на основе венетоклакса до 60 % к 1-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (в каждой из линий терапии).

Было установлено, что увеличение использования венетоклакса для лечения пациентов с ХЛЛ по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности в целевой популяции, приводит к снижению затрат на терапию данной группы пациентов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

При использовании комбинаций венетоклак + ритуксимаб и венетоклак + обинутизумаб у 65 % новых пациентов на 2-й год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 6,97 %.

При увеличении применения венетоклакса в комбинации с ритуксимабом или с обинутизумабом до 70 % для новых пациентов на 3-й год АВБ затраты

на терапию уменьшатся на 17,84 %, до 7477073277 руб., в расчете на целевую популяцию.

При расширении использования комбинаций венетоклак + ритуксимаб и венетоклак + обинутизумаб до 75 % для новых пациентов на 4-й год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 24,45 %.

В случае увеличения использования для новых пациентов венетоклакса в комбинации с ритуксимабом или с обинутизумабом до 80 % на 5-й год АВБ прямые затраты уменьшатся на 31,17 %, до 9077299932 руб., в расчете на целевую популяцию 1677 пациентов относительно текущей практики лечения (13187837660 руб. при популяции 2453 пациента). При этом суммарная экономия бюджета за 5 лет составит 8829103021 руб. (31,17 %) (рис. 3, 4).

В рамках модели 4 также был проведен расчет числа пациентов, которых можно дополнительно пролечить на средства, сэкономленные от внедрения стратегий с фиксированным режимом. Суммарная экономия бюджета за 5 лет 8829103021 руб. позволит пролечить 1626 пациентов с помощью комбинации венетоклак + обинутизумаб или 1056 пациентов с применением комбинации венетоклак + ритуксимаб.

Как видно из данных рис. 3, при краткосрочной оценке (1 год) будет наблюдаться экономия бюджета в размере 6875875 руб. относительно затрат на целевую популяцию. При среднесрочном моделировании (3 года) бюджет текущей практики лечения составит 20233948932 руб. против 18113983842 руб. при рассмотрении бюджета моделируемой практики лечения (снижение на 10,48 %). В долгосрочном периоде (5 лет) суммарный бюджет текущей практики лечения составит 44050568370 руб., для моделируемой практики суммарный бюджет будет на 20,04 % ниже — 35221465349 руб.

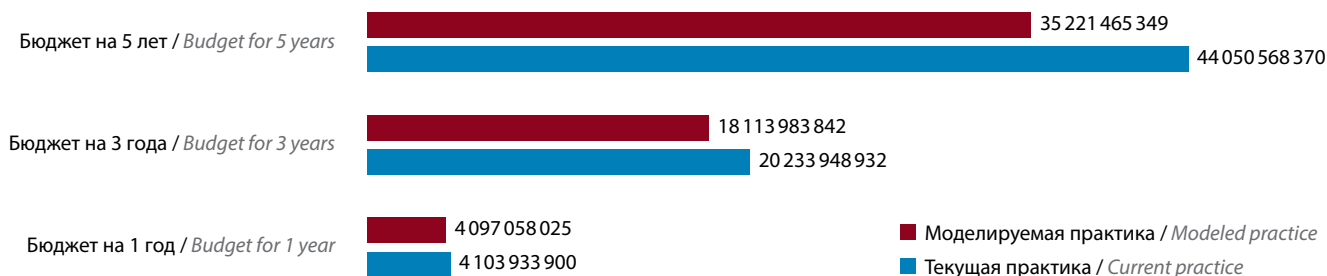


Рис. 3. Бюджет на 1, 3 и 5 лет относительно текущей и моделируемой практики лечения, руб.

Fig. 3. Budget for 1, 3 and 5 years according to current and modeled treatment practice, rubles

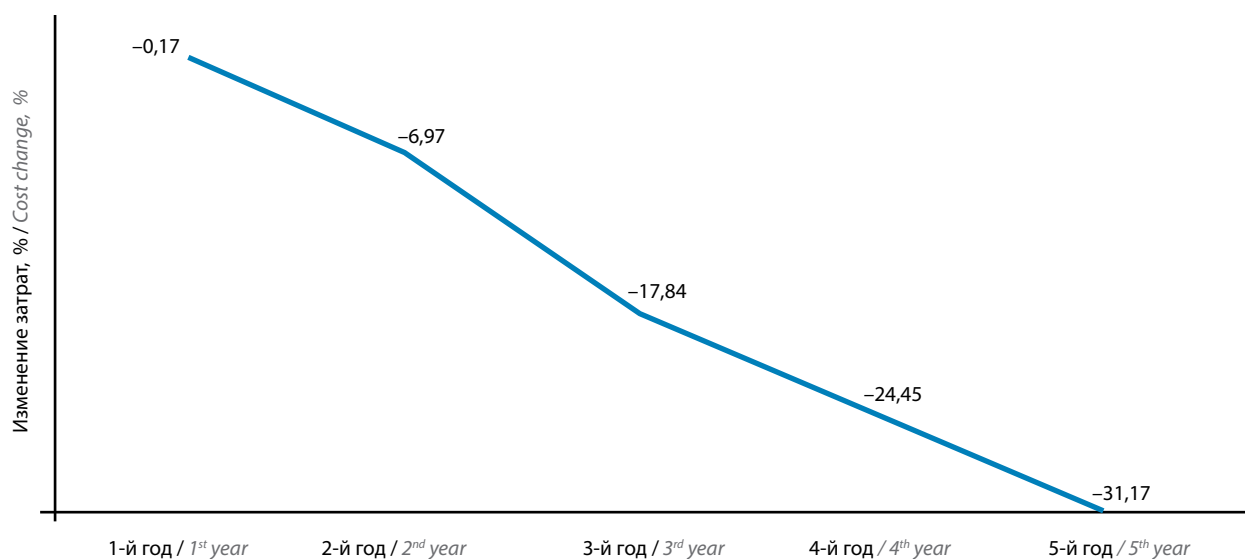


Рис. 4. Тенденция изменения суммарных прямых затрат

Fig. 4. Trend in total direct costs

Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности использования комбинаций с фиксированным режимом приема по сравнению со всеми режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности в условиях российской системы здравоохранения, с учетом расчетной целевой популяции пациентов.

Временной горизонт анализа динамики экономических последствий внедрения комбинаций на основе венетоклакса в качестве 1-й и 2-й линии терапии ХЛЛ у пациентов до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности на основе АВБ составил 5 лет. Исходная целевая популяция, для которой предусмотрено применение включенных в исследование режимов терапии в текущей практике, составила 800 пациентов (268 — 1-я линия и 532 — 2-я линия). Для оценки АВБ были построены 4 математические модели анализа принятия решений.

А.В. Рудакова и соавт. продемонстрировали снижение объема затрат за 4 года на 46,3 % при предпочтении комбинации венетоклак + ритуксимаб по срав-

нению с монотерапией ибрутинибом. По данным авторов, в случае назначения 100 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ комбинации венетоклак + ритуксимаб вместо монотерапии ибрутинибом затраты на лечение в 1-й год увеличиваются на 1,9 %, а за 2, 3 и 4-й годы снижаются на 5,1; 33,3 и 48,1 % соответственно [13]. Такую же тенденцию мы наблюдали в наших моделях: первоначальный прирост затрат обусловлен накоплением к концу 1-го года — началу 2-го года наибольшего числа пациентов в терапии.

Напротив, С.В. Недогода и соавт. продемонстрировали худший экономический профиль комбинаций на основе венетоклакса как в режимах 1-й, так и 2-й линии по сравнению с акалабрутинибом [14]. Однако при более детальном анализе статьи установлен ряд ограничений, не позволяющих учитывать данную работу для сравнения, так как затраты на рассматриваемый препарат акалабрутиниб противопоставляются сумме затрат на все альтернативные схемы, и такая подача приводит к ложному пониманию, что каждая из альтернатив дороже предложенной схемы с акалабрутинибом, включая комбинации с венетоклаксом, что не соответствует действительности.

Заключение

Увеличение доли использования комбинаций на основе венетоклакса с фиксированным режимом приема по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности, во всех моделях демонстрирует экономическую целесообразность.

Наибольший экономический эффект достигается при увеличении доли применения комбинаций

на основе венетоклакса до 60 % к 1-му году моделирования, до 70 % к 3-му году и до 80 % к 5-му году (в каждой из линий терапии). Экономия наблюдается начиная с 1-го года, при этом суммарная экономия бюджета за 3 года составит 16,08 %, за 5 лет – 66,9 %, что позволит пролечить на 103,25 % пациентов больше комбинацией венетоклакс + обинутумаб или на 32 % пациентов больше комбинацией венетоклакс + ритуксимаб без дополнительного увеличения бюджета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miranda-Filho A., Piñeros M., Ferlay J. et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* 2018;5(1):e14–24. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30232-6
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
4. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* 2008;81(4):253–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
5. Dighiero G., Hamblin T.J. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1017–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60456-0
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
7. Российские клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. 2020. Russian clinical guidelines. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. 2020. (In Russ.).
8. Венетоклакс. Инструкция по применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Venetoclax. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.).
9. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
10. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
11. Акалабрутиниб. Инструкция по применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Acalabrutinib. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.).
12. Генеральное тарифное соглашение ОМС г. Санкт-Петербурга, 2022 г. Электронный ресурс. Доступно по: <https://spboms.ru/page/docs>. General Tariff Agreement of CHI of Saint Petersburg, 2022. Electronic resource. Available at: <https://spboms.ru/page/docs>. (In Russ.).
13. Рудакова А.В., Стругов В.В. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность. Современная онкология 2019;21(2):29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397
14. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Клинико-экономическое исследование применения акалабрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Современная онкология 2021;23(4):612–20. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339
15. Рудакова А.В., Стругов В.В. The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(2):29–32. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397
16. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. et al. Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2021;23(4):612–20. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339

Вклад авторов

А.Р. Касимова: разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи, редактирование статьи;
А.С. Колбин: разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи, финальное утверждение рукописи;
М.А. Проскурин: проведение математических расчетов, анализов чувствительности, написание текста статьи;
Ю.Е. Балькина: построение модели, проведение математических расчетов, анализов чувствительности.

Authors' contributions

A.R. Kasimova: model development, results analysis and interpretation, article writing, article editing;
A.S. Kolbin: model development, results analysis and interpretation, article editing, final article approval;
M.A. Proskurin: mathematical calculations, sensitivity analyses, article writing;
Yu.E. Balykina: model development, mathematical calculations, sensitivity analyses.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Касимова / A.R. Kasimova: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
А.С. Колбин / A.S. Kolbin: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
М.А. Проскурин / M.A. Proskurin: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>
Ю.Е. Балькина / Yu.E. Balykina: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.