

ONCOHEMATOLOGY

*Молекулярный фенотип диффузной
В-клеточной крупноклеточной лимфомы
как основа персонифицированного
подхода к лечению пожилых пациентов*

*Дифференциально-диагностический
поиск при гиперэозинофильном синдроме*

*Экспрессия белка с-MAF
при множественной миеломе*

*Молекулярные методы оценки
нестабильности опухолевого генома
при остром миелоидном лейкозе*

*Инвазивные микозы у реципиентов
аллогенных гемопоэтических стволовых
клеток: современное состояние проблемы*

*Опыт работы мультидисциплинарной
команды в сохранении фертильности
у онкогематологических больных*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2025
Том 20 /
Volume 20

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, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

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

Редактор В.А. Пржигоцкий
Корректор Е.С. Самойлова

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.

3^{ТОМ 20}
'25

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2025.
Том 20. № 3. 1–132.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Лайнер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), член рабочей группы поддерживающей терапии и паллиативной помощи Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., профессор, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр 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 Института материнства и детства 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 RASSC (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, заведующая отделом 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)

Гривцова Людмила Юрьевна, к.м.н., д.б.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)

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., заведующий кафедрой гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников при Минздраве Республики Узбекистан, главный консультант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Минздрава Республики Узбекистан, заведующий отделением онкологии и гематологии частной клиники «Доктор сервис» (Ташкент, Узбекистан)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, 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 Института материнства и детства 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., профессор, руководитель управления по научной работе и образованию, заведующая отделом химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., доцент, 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 «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Румянцева Юлия Васильевна, д.м.н., доцент, 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 Института материнства и детства ФГАУ 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)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы (CD-P-TO) и Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), 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)



Поздравляем доктора медицинских наук
профессора П.А. Зейналову
с избранием членом-корреспондентом
Российской академии наук



Уважаемая Первин Айдыновна!

Примите искренние поздравления с избранием членом-корреспондентом Российской академии наук!

Это заслуженное признание вашего вклада в развитие отечественной онкогематологии, медицинской науки и образования. Ваша многолетняя и разносторонняя деятельность, в том числе заведующей отделением онкогематологии Онкологического центра «Лапино 2», профессором кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а также главным редактором научно-практического журнала «Онкогематология», свидетельствует об исключительной профессиональной и научной компетенции.

Результаты ваших научных исследований, включая изучение экспрессии рецептора интерлейкина 6 при мантийноклеточных лимфомах, диагностической и прогностической роли активационных антигенов опухолевых клеток при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, а также работ, посвященных вопросам поддерживающей терапии в онкогематологии, внесли значительный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению злокачественных заболеваний крови.

Ваше активное участие в ведущих международных и российских профессиональных медицинских сообществах – Международной мультидисциплинарной ассоциации специалистов по поддерживающей терапии в онкологии, Европейском обществе медицинской онкологии, Обществе специалистов поддерживающей терапии в онкологии и других – способствует укреплению связей науки с клинической практикой, развитию новых подходов к терапии и поддержке пациентов.

Желаем вам дальнейших успехов, новых научных открытий, вдохновения и крепкого здоровья!

*Коллектив Издательского дома «АБВ-пресс»,
редакция журнала «Онкогематология»*

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

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

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

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

ONCO HEMATOLOGY

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

3 Vol. 20
'25

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.

Tel.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader E.S. Samoylova

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 (ИИ No. ФС77-36928
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. 2025. Volume 20.
No. 3. 1–132.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2025
Pressa Rossii catalogue index: 42167.

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., MD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Oncological Center, Head of the Oncohematology Department at Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; Professor of the Oncology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Member of the Supportive and Palliative Care Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO); Member of the Board of the Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Valiev, Timur T., MD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastoses) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova, Galina A., MD, DSc (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy at National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin, Vadim V., MD, DSc (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Cooperated Research in Adolescents/Adults Hematology/Oncology at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department of the Institute of Motherhood and Childhood at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., MD, DSc (Med.), Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of RASSC (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Dubrov, Mikhail M., MD, DSc (Med.), Professor, Nuclear Medicine Division of the St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Iskhakov, Eldor D., MD, DSc (Med.), Head of the Department of Hematology, Pediatric Oncology, Clinical Immunology and Transfusiology at Center for Development of Medical Workers Professional Qualifications, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Chief Consultant of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Head of the Oncology and Hematology Department at "Doctor Service" clinic (Tashkent, Uzbekistan)

Karachunsky, Alexander I., MD, DSc (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department of the Institute of Motherhood and Childhood at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov, Yury A., MD, DSc (Med.), Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group; Member of European Bone Marrow Research Group; Head of the Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics at I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleeva, Larisa P., MD, DSc (Med.), Professor, Head of the Management Division for Scientific and Educational Work, Head of the Division of Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastosis at National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov, Milen, MD, DSc (Med.), Head of the Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology at Rudolfstiftung Hospital, Vienna Hospital Association, (Vienna, Austria)

Myakova, Natalya V., MD, DSc (Med.), Deputy Chief Physician, Head of the Oncohematology Department at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin, Evgeny A., MD, DSc (Med.), Head of the Day Hospital of the City Hematology Center at S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova, Elena N., MD, DSc (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev, Vladimir B., MD, DSc (Med.), Department of Radiology of the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (New York, USA)

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

Rumyantseva, Yulia V., MD, DSc (Med.), Head of the Department of Lymphoproliferative Diseases Studies at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department of the Institute of Motherhood and Childhood at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Semochkin, Sergey V., MD, DSc (Med.), Head of the High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Group of the Department of Tumors Drug Treatment at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Uss, Anatoly L., MD, DSc (Med.), Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus; Member of Transplantology Committee of the Council of Europe (CD-P-TO) and European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT); 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 at Regional Children’s Clinical Hospital No. 1; Head of the Center for Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- М.А. Мингалимов, Е.А. Барях, А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, Е.Н. Мисюрина, М.А. Донской, Т.Н. Толстых, М.С. Орлова, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, С.С. Андреев, Д.В. Лебедев, К.В. Яцков, И.В. Самсонова, М.А. Лысенко*
Молекулярный фенотип диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы как основа персонифицированного подхода к лечению пожилых пациентов 16
- М.А. Мингалимов, Е.А. Барях, А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, Е.Н. Мисюрина, М.А. Донской, Т.Н. Толстых, М.С. Орлова, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, С.С. Андреев, К.В. Яцков, И.В. Самсонова, М.А. Лысенко*
Опыт применения акалабрутиниба как компонента молекулярно-адаптированной противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. 22
- М.А. Ульянова, В.И. Воробьев, С.В. Семочкин, Ю.Н. Виноградова, В.В. Басманова, Р.Д. Бекоев, М.И. Ганзин, В.С. Гришко, Р.Р. Сабитова, Ц.Б. Цыренжабэ, О.С. Успенская, С.М. Алексеев*
Эффективность комбинации ниволумаб + AVD в терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина по данным Ленинградской областной клинической больницы 27

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

- В.В. Черепанова, А.Д. Сайдов, З.Д. Михайлова*
Поражения почек при хроническом лимфолейкозе 39
- А.С. Бузук, Е.В. Чернова, А.В. Колосков, В.Н. Марченко*
Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме 47

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, М.В. Мельникова, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Л.П. Менделеева*
Экспрессия белка с-MAF при множественной миеломе 52
- О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева, С.Р. Варфоломеева*
Клинические и фармакогенетические факторы, определяющие исходы терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей 60
- Д.К. Бессмертный, З.Т. Фидарова*
Молекулярные методы оценки нестабильности опухолевого генома при остром миелоидном лейкозе 69
- Ю.Ю. Чуксина, С.Г. Захаров, Т.А. Митина*
Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией 76

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина, Г.А. Клясова

**Инвазивные микозы у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток:
современное состояние проблемы 84**

*А.Ю. Кишкина, Н.А. Шевченко, Е.С. Младова, О.В. Поликарпова, И.М. Гращенко,
В.В. Диденко, Ю.К. Бричкалевич, А.А. Поварова, Е.А. Барях, Д.Д. Иванова,
С.А. Паркс, В.Н. Галкин, М.А. Лысенко, В.М. Грабовский*

**Опыт работы мультидисциплинарной команды в сохранении фертильности
у онкогематологических больных. 97**

Ю.Н. Дубинина, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин

**Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений
после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 104**

*Д.Э. Выборных, Э.З. Иругова, Л.В. Есина, С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев,
М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева*

**Приверженность лечению у пациентов с множественной миеломой
и болевым синдромом 120**

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh, A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, E.N. Misyurina, M.A. Donskoy, T.N. Tolstykh, M.S. Orlova, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, S.S. Andreev, D.V. Lebedev, K.V. Yatskov, I.V. Samsonova, M.A. Lysenko

Molecular phenotype of diffuse large B-cell lymphoma as a basis for a personalized treatment approach of elderly patients 16

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh, A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, E.N. Misyurina, M.A. Donskoy, T.N. Tolstykh, M.S. Orlova, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, S.S. Andreev, K.V. Yatskov, I.V. Samsonova, M.A. Lysenko

Experience with acalabrutinib as a component of molecularly adapted antitumor therapy according to the R-CHOP-X protocol in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma 22

M.A. Ulyanova, V.I. Vorob'ev, S.V. Semochkin, Yu.N. Vinogradova, V.V. Basmanova, R.D. Bekoev, M.I. Ganzin, V.S. Grishko, R.R. Sabitova, Ts.B. Tsyrenzhabe, O.S. Uspenskaya, S.M. Alekseev

Efficacy of the nivolumab + AVD regimen in the treatment of newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma: Leningrad Regional Clinical Hospital experience. 27

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS

V.V. Cherepanova, A.D. Saydov, Z.D. Mikhaylova

Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia. 39

A.S. Buzuk, E.V. Chernova, A.V. Koloskov, V.N. Marchenko

Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome 47

CURRENT BASIC RESEARCH IN HEMATOLOGY AND PRACTICAL MEDICINE

M.V. Solov'eva, M.V. Solov'ev, M.V. Melnikova, A.M. Kovrigina, T.N. Obukhova, L.P. Mendeleva

c-MAF protein expression in multiple myeloma 52

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, M.I. Savelyeva, S.R. Varfolomeeva

Clinical and pharmacogenetics factors as therapeutic predictors in pediatric acute lymphoblastic leukemia 60

D.K. Bessmertnyy, Z.T. Fidarova

Molecular methods for assessing tumor genome instability in acute myeloid leukemia 69

Yu. Yu. Chuksina, S.G. Zakharov, T.A. Mitina

Features of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in patients with primary autoimmune thrombocytopenia 76

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

*D.A. Mironova, L.A. Kuzmina, G.A. Klyasova***Invasive fungal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells:
current state of the problem 84***A. Yu. Kishkina, N.A. Shevchenko, E.S. Mladova, O.V. Polikarpova, I.M. Grashchenko,
V.V. Didenko, Yu.K. Brichkalevich, A.A. Povarova, E.A. Baryakh, D.D. Ivanova,
S.A. Parts, V.N. Galkin, M.A. Lysenko, V.M. Grabovsky***The experience of a multidisciplinary team in maintaining fertility
in oncohematological patients 97***Yu.N. Dubinina, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko, N.E. Mochkin***Practice of inflammatory biomarkers for prediction of infectious complications
after autologous hematopoietic stem cell transplantation 104***D.E. Vybornykh, E.Z. Irugova, L.V. Esina, S.Yu. Fedorova, M.V. Solov'ev, M.V. Solov'eva,
L.P. Mendeleva***Adherence to treatment in patients with multiple myeloma and pain syndrome 120**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-16-21>

Молекулярный фенотип диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы как основа персонифицированного подхода к лечению пожилых пациентов

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻³, А.В. Мисюрин⁴, Л.А. Кесаева⁵, А.С. Мкртчян⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, М.А. Донской⁶, Т.Н. Толстых^{1,2}, М.С. Орлова², Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, А.Б. Макешова^{1,2}, С.С. Андреев¹, Д.В. Лебедев¹, К.В. Яцков¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

⁵ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104;

⁶Московский международный онкологический центр (АО «Европейский медицинский центр»); Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Введение. Использование в клинической практике молекулярно-генетического профилирования и регистрация иммунотаргетных агентов несомненно привели к развитию персонифицированного подхода в онкогематологии, при этом диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) не является исключением. Сложной группой пациентов с ДВКЛ представляются пожилые больные, что приводит к трудностям в лечении, обусловленным их коморбидностью.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость и безопасность индивидуализированного подхода в зависимости от мутационного ландшафта у пожилых пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы. В клиническое исследование включены 10 пожилых пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Медиана возраста составила 68 (65–78) лет. В группу высокого риска раннего прогрессирования по международному прогностическому индексу отнесены 8 пациентов. Встречаемость генотипов в рассматриваемой когорте пожилых пациентов: MCD – 1 (10 %), N1 – 3 (30 %), BN2 – 1 (10 %), EZB – 2 (20 %), NOS – 3 (30 %).

Результаты. Уровни общего и полного метаболического ответов составили 100 %. Клинически значимая гематотоксичность в зависимости от числа циклов ($n = 60$): нейтропения III–IV степеней – в 5 циклах, тромбоцитопения III–IV степеней – в 2, анемия III–IV степеней – в 3. Негематологическая токсичность не превышала I–II степеней.

Заключение. Продemonстрированы высокая эффективность и низкий профиль токсичности персонифицированного подхода у пожилых пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Полученные предварительные результаты позволяют сделать заключение о возможности продолжения нашего клинического исследования среди пожилых больных ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотип, прецизионная иммунохимиотерапия

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Молекулярный фенотип диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы как основа персонифицированного подхода к лечению пожилых пациентов. Онкогематология 2025;20(3):16–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-16-21>

Molecular phenotype of diffuse large B-cell lymphoma as a basis for a personalized treatment approach of elderly patients

M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh¹⁻³, A.V. Misyurin⁴, L.A. Kesaeva⁵, A.S. Mkrtchyan⁵, E.N. Misyurina^{1,2}, M.A. Donskoy⁶, T.N. Tolstykh^{1,2}, M.S. Orlova², T.S. Chudnova^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, S.S. Andreev¹, D.V. Lebedev¹, K.V. Yatskov¹, I.V. Samsonova¹, M.A. Lysenko¹

¹Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

⁵GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia;

⁶Moscow International Oncology Center (European Medical Center); Build. 4, 2 Durova St., Moscow 129090, Russia

Contacts: Marat Albertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Background. The use of molecular genetic profiling in clinical practice and the registration of immunotargeted agents have undoubtedly led to the development of a personalized approach in oncohematology, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) being no exception. Elderly patients represent a complex group of patients with DLBCL, which leads to difficulties in treatment due to their comorbidity.

Aim. To evaluate the efficacy, tolerability and safety of an individualized approach based on the mutational landscape in elderly patients with newly diagnosed DLBCL.

Materials and methods. The clinical study included 10 elderly patients with newly diagnosed DLBCL. The median age was 68 (65–78) years. Eight patients were classified as being at high risk of early progression according to the international prognostic index. The frequency of genotypes in the considered cohort of elderly patients: MCD – 1 (10 %), N1 – 3 (30 %), BN2 – 1 (10 %), EZB – 2 (20 %), NOS – 3 (30 %).

Results. Overall and complete metabolic response rates were 100 %. Clinically significant hematological toxicity depending on the number of cycles ($n = 60$): grade III–IV neutropenia in 5 cycles, grade III–IV thrombocytopenia in 2, grade III–IV anemia in 3. Non-hematological toxicity did not exceed grades I–II.

Conclusion. High efficacy and low toxicity profile of a personalized approach in elderly patients with newly diagnosed DLBCL were demonstrated. The obtained preliminary results indicate the possibility of continuing the developed clinical study of elderly patients with DLBCL.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, sequencing, genotype, precision immunochemotherapy

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Molecular phenotype of diffuse large B-cell lymphoma as a basis for a personalized treatment approach of elderly patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3): 16–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-16-21>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) обладает клинической, иммуноморфологической и молекулярно-генетической гетерогенностью, что обуславливает сложность достижения высоких результатов противоопухолевой терапии на этапе индукции [1]. Современные методы молекулярного профилирования продемонстрировали высокую информативность в изучении генетического ландшафта ДВКЛ, что послужило научным обоснованием интеграции биологического подхода к терапии впервые диагностированной ДВКЛ (вДВКЛ) с учетом молекулярного профиля опухоли и клинического состояния пациента [2, 3]. Несмотря на колоссальные успехи в понимании молекулярной биологии этой чрезвычайно агрессивной опухоли, современная программная иммунохимиотерапия ДВКЛ представлена режимом R-CHOP, что регламентировано как отечественными, так и международными рекомендациями [4, 5]. Эта схема позволяет добиться долгосрочного ответа у 50–60 % пациентов. Тем не менее данный протокол ассоциирован с высокой частотой ранних рецидивов или первично-рефрактерным течением заболевания. Исход при рефрактерном или рецидивирующем течении остается крайне неблагоприятным, несмотря на широкий спектр противоопухолевых агентов, что диктует

необходимость оптимизации прежде всего 1-й линии терапии ДВКЛ.

Согласно данным литературы, основная когорта больных вДВКЛ – пожилые пациенты с наличием сопутствующих заболеваний [6]. Однако эта популяция недостаточно представлена в клинических исследованиях ввиду возраста как лимитирующего фактора при их планировании [7]. В условиях реальной клинической практики при терапии пожилых пациентов важно сохранять баланс между эффективностью лечения и поддержанием качества жизни. Классическими вариантами терапии вДВКЛ у пожилых пациентов в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями служат R-CHOP, R-miniCHOP, R-CVP и RB [5]. Программная иммунохимиотерапия по протоколам R-CVP и RB носит больше паллиативный характер.

С учетом сказанного проблема поиска оптимального режима 1-й линии терапии вДВКЛ у пожилых пациентов в условиях современного здравоохранения представляет собой актуальную задачу. Применение генотипнаправленной терапии у этой категории больных потенциально способствует поддержанию баланса между высокой эффективностью и низкой токсичностью, а также сохранит качество жизни.

Цель исследования – оценка эффективности, токсичности и переносимости индивидуализированной

молекулярно-направленной терапии пожилых пациентов с вДВКЛ.

Материалы и методы

Настоящее исследование является частью одно-центрового проспективного нерандомизированного интервенционного клинического исследования по персонификации 1-й линии терапии ДВКЛ на основании мутационного профиля.

Диагноз ДВКЛ верифицирован по результатам иммуноморфологического исследования биоптата опухоли в соответствии с критериями пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) [8].

Подробное описание протокола и график введения противоопухолевых агентов при данных генотипах опубликованы ранее [9].

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При оценке ответа на противоопухолевую терапию руководствовались международными критериями Lugano [10]. Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с общими

терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, версия 5.0 [11].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов, количественные — в виде средних и стандартных квадратических значений.

Результаты

Анализ полученных результатов проведен по состоянию на 26.03.2025.

Непосредственная эффективность протокола R-CHOP-X представлена в табл. 2.

Анализ гематотоксичности и негематологической токсичности проводили в зависимости от числа циклов. В исследуемой когорте пожилых пациентов нейтропения III–IV степеней встречалась в 5 из 60 циклов; тромбоцитопения III–IV степеней — в 2; анемия III–IV степеней — в 3. Негематологическая токсичность не превышала I–II степеней.

Обсуждение

Персонифицированный подход на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли — стремительно развивающаяся и перспективная область терапии онкогематологических заболеваний, в частности ДВКЛ. До сегодняшнего дня в России не проводились исследования по оценке эффективности, токсичности и переносимости индивидуализированной молекулярно-направленной терапии пожилых пациентов с вДВКЛ. В основу исследуемого персонифицированного подхода интегрированы современные диагностические и максимально эффективные принципы терапии ДВКЛ.

Согласно данным литературы, исследования по дифференцированной терапии пожилых пациентов с вДВКЛ в зависимости от молекулярного ландшафта отсутствуют. Существует ограниченное число исследований по изучению таргетной терапии в комбинации с химиотерапией или без нее у пожилых пациентов с вДВКЛ.

В одноцентровом открытом исследовании, проведенном китайскими учеными, изучались эффективность и токсичность нехимиотерапевтического режима IR² (ибрутиниб, ритуксимаб и леналидомид) у ослабленных и хрупких пациентов старше 75 лет с вДВКЛ [12]. В данную работу включены 30 пациентов с медианой возраста 80 (76–92) лет. Группу высокого риска прогрессирования по международному прогностическому индексу (МПИ) и фенотипу double-expressor составили 21 (70 %) и 10 (33 %) пациентов соответственно. Уровень общего ответа составил 66,7 % (20/30 пациентов); полный ответ зарегистрирован у 56,7 % (17/30).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 10)

Table 1. Initial characteristics of patients (n = 10)

Показатель Parameter	n (%)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	68 (65–78)
Сумма баллов по шкале ECOG 2–4 ECOG score 2–4	7 (70)
Мужской пол Male gender	5 (50)
Международный прогностический индекс 3–5 International Prognostic Index 3–5	8 (80)
Стадии по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014) III–IV Ann Arbor stages (Lugano modification 2014) III–IV	6 (60)
Иммуновариант non-GCB Non-GCB immunovariant	8 (80)
Коэкспрессия c-MYC/BCL2 c-MYC/BCL2 coexpression	0
LymphGen:	
MCD	1 (10)
N1	3 (30)
BN2	1 (10)
EZB	2 (20)
NOS	3 (30)

Примечание. ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Таблица 2. Непосредственная эффективность противоопухолевого протокола R-CHOP-X в зависимости от генотипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы, n (%)

Table 2. Efficacy of the antitumor protocol R-CHOP-X depending on the diffuse large B-cell lymphoma genotype, n (%)

Исход Outcome	Общая группа (n = 10) Total group (n = 10)	MCD (n = 1)	N1 (n = 3)	BN2 (n = 1)	EZB (n = 2)	NOS (n = 3)
Общий ответ Overall response	10 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	2 (100)	3 (100)
Полный ответ Complete response	10 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	2 (100)	3 (100)

Достижение полного ответа пациенты получали поддерживающую терапию леналидомидом. Двухлетние выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 53,3 и 66,7 % соответственно. Тяжелых токсических и инфекционных осложнений не зафиксировано. Авторы исследования сделали вывод, что режим IR² продемонстрировал многообещающую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пожилых пациентов с вдДВКЛ.

В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы проводилась сравнительная оценка эффективности и токсичности стандартных протоколов R-miniCHOP и R²-miniCHOP у пациентов с вдДВКЛ 80 лет и старше [13]. В исследование включены 249 больных, среди которых преобладали пациенты с высоким риском прогрессирования по МПИ (73,5 %) и фенотипу double-expressor (57 %). Уровень общего ответа в группах R-miniCHOP и R²-miniCHOP составил 73 и 81 %, полного ответа — 53 и 58 % соответственно. Двухлетние ВБП и ОВ статистически значимо не различались между 2 индукционными программами. При этом в группе R²-miniCHOP токсические и инфекционные осложнения встречались чаще, чем в группе R-miniCHOP. Авторы заключили, что добавление леналидомида к терапии R-miniCHOP не только не улучшает клинические исходы, но и ассоциируется с высокой токсичностью у пожилых больных вдДВКЛ, что свидетельствует о нецелесообразности интенсификации терапии путем инкорпорации леналидомида.

В ретроспективном аналитическом исследовании проводилось сравнение 2 подходов к терапии вдДВКЛ у пожилых пациентов: нехимиотерапевтического режима SMART (ингибиторы тирозинкиназы Брутона + леналидомид + ритуксимаб) и режима SMART-START, который подразумевал проведение 2–3 циклов нехимиотерапевтического воздействия с последующим добавлением химиотерапии [14]. В анализ включен 31 пациент (SMART — 17, SMART-START — 14). Исходные характеристики исследуемых групп были сопоставимы. Медиана возраста в группе SMART составила 82 года, в группе SMART-START — 67 лет. В группу высокого риска прогрессирования по МПИ

вошли 10 (58,8 %) и 10 (71,4 %) пациентов, получившие режимы SMART и SMART-START соответственно. Уровни общего и полного ответов в группе SMART составили 87,5 и 62,5 %; в группе SMART-START — 92,3 и 61,5 % соответственно. Однолетние ВБП и ОВ в группе SMART составили 81 и 89 %, в группе SMART-START — 84 и 91 % соответственно. Профиль токсичности в обеих группах был удовлетворителен. Результаты исследования продемонстрировали, что режим SMART является эффективной и безопасной терапевтической опцией 1-й линии у пожилых пациентов с ДВКЛ. При этом применение протокола SMART-START может рассматриваться у пациентов старшей возрастной группы с предполагаемой неудовлетворительной переносимостью стандартных протоколов.

В исследовании ALLG оценивались эффективность и токсичность применения ибрутиниба в комбинации с R-miniCHOP (I-R-miniCHOP) у пожилых пациентов с вдДВКЛ [15]. В исследование включены 79 пациентов с медианой возраста 81,5 года. Преобладали пациенты высокого риска прогрессирования по МПИ (54 %) с распространенной стадией заболевания (81 %). Уровни общего и полного ответов составили 76 и 71 % соответственно. Двухлетние ОВ и ВБП при терапии I-R-miniCHOP равнялись 68 и 60 % соответственно; двухлетняя ВБП была статистически значимо выше в сравнении с группой исторического контроля ($p = 0,03$). У пациентов с ответом на терапию продемонстрировано улучшение качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30. Таким образом, программа I-R-miniCHOP является эффективным и переносимым вариантом терапии 1-й линии у пожилых пациентов с вдДВКЛ.

Настоящее исследование входит в проспективное клиническое испытание, целью которого является оценка непосредственной эффективности, токсичности и переносимости противоопухолевой программы R-CHOP-X у пациентов с вдДВКЛ в зависимости от молекулярного фенотипа опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данная программа является безопасной и удовлетворительно переносимой у пациентов старшей возрастной группы

с высокой непосредственной эффективностью: полный метаболический ответ составил 100 %. Особое значение при лечении агрессивных В-клеточных лимфом имеет не только достижение высоких показателей полного ответа, но и отсутствие первично-рефрактерного течения. Результаты настоящего исследования подтверждают перспективность и научную обоснованность выбранного подхода, что диктует необходимость дальнейшего набора пожилых пациентов в рамках реальной клинической практики для оценки долгосрочной эффективности терапии.

Таким образом, молекулярно-ориентированная терапия пожилых пациентов с вДВКЛ демонстрирует

ет крайне обнадеживающие результаты, что подчеркивает необходимость идентификации биомаркеров перед выбором биологически обоснованного противоопухолевого агента.

Заключение

Продemonстрированы высокая эффективность и низкий профиль токсичности персонифицированного подхода у пожилых пациентов с вДВКЛ. Полученные предварительные результаты позволяют сделать заключение о целесообразности продолжения нашего клинического исследования среди пожилых больных ДВКЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi Y., Xu Y., Shen H. et al. Advances in biology, diagnosis and treatment of DLBCL. *Ann Hematol* 2024;103(9):3315–34. DOI: 10.1007/s00277-024-05880-z
- Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol* 2022;196(4):814–29. DOI: 10.1111/bjh.17811
- Cutmore N.H., Krupka J.A., Hodson D.J. Genetic profiling in diffuse large B-cell lymphoma: the promise and the challenge. *Mod Pathol* 2023;36(1):100007. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100007
- Fox C.P., Chaganti S., McIlroy G. et al. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2024;204(4):1178–92. DOI: 10.1111/bjh.19273
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению агрессивных В-клеточных лимфом (KP129_3). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/129_3 (дата обращения: 12.04.2025). Ministry of Health of Russia. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of aggressive B-cell lymphomas (KP129_3). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/129_3 (accessed 12.04.2025). (In Russ.).
- Wang S.S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):255–66. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
- Bumanlag I.M., Jaoude J.A., Rooney M.K. et al. Exclusion of older adults from cancer clinical trials: review of the literature and future recommendations. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(2):125–34. DOI: 10.1016/j.semradiol.2021.11.003
- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [published correction appears in *Leukemia* 2023;37(9):1944–51]. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты). *Онкогематология* 2024;19(4):84–92. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
- Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
- Yoo K.H. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. *Blood Res* 2022;57(S1):75–8. DOI: 10.5045/br.2022.2022055
- Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
- Xu P.P., Shi Z.Y., Qian Y. et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2, single-arm study. *Lancet Healthy Longev* 2022;3(7):e481–90. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00123-4
- Oberic L., Peyrade F., Puyade M. et al. Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1203–13. DOI: 10.1200/JCO.20.02666
- Zhu Y., Zhang X., Wei J. et al. Rituximab, lenalidomide and BTK inhibitor as frontline treatment for elderly or unfit patients with diffuse large B-cell lymphoma: a real-world analysis of single center. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):57. DOI: 10.1186/s40164-022-00314-w
- Verner E., Johnston A., Pati N. et al. Ibrutinib plus rituximab and mini-CHOP in older patients with newly diagnosed DLBCL: a phase 2 ALLG study. *Blood Adv* 2024;8(21):5674–82. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014035

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, М.С. Орлова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, К.В. Яцков: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;

Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;

М.А. Донской, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев, Д.В. Лебедев: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи;

И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtychyan, M.S. Orlova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov: data collection and processing, final article approval;

E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, final article approval;

M.A. Donskoy, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, S.S. Andreev, D.V. Lebedev: data collection and processing, providing research materials, final article approval;

I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>

Л.А. Кесаева / L.A. Kesaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>

А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtychyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

М.А. Донской / M.A. Donskoy: <https://orcid.org/0009-0007-1757-4683>

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>

К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>

М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

Funding. The study was conducted with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on mutational profile as a new strategy to improve the effectiveness of first-line therapy”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 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 Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Опыт применения акалабрутиниба как компонента молекулярно-адаптированной противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻³, А.В. Мисюрин⁴, Л.А. Кесаева⁵, А.С. Мкртчян⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, М.А. Донской⁶, Т.Н. Толстых^{1,2}, М.С. Орлова², Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, А.Б. Макешова^{1,2}, С.С. Андреев¹, К.В. Яцков¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

⁵ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104;

⁶Московский международный онкологический центр (АО «Европейский медицинский центр»); Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Введение. Несмотря на колоссальный прогресс в понимании биологии опухоли, стандартом терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) остается протокол R-CHOP. На сегодняшний день выделены 6 генетических вариантов ДВКЛ, наиболее неблагоприятными из которых при применении стандартной терапии являются N1, MCD и BN2, что диктует необходимость оптимизации лечения данных подтипов ДВКЛ.

Цель исследования – оценить эффективность и токсичность применения схемы Acala-R-CHOP в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов, получившие в рамках 1-й линии терапии программу Acala-R-CHOP. Данный противоопухолевый режим применяли при верифицированных генотипах N1, MCD и BN2. Медиана возраста пациентов составила 64 (38–78) года. Встречаемость генетических вариантов в рассматриваемой когорте больных: MCD – 13 % (n = 2), N1 – 74 % (n = 11), BN2 – 13 % (n = 2).

Результаты. Полностью терапию завершили 15 пациентов. Уровни общего и полного метаболического ответов составили 100 %. Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией.

Заключение. Непосредственная эффективность терапии по программе Acala-R-CHOP у пациентов с генотипами MCD, N1 и BN2 ДВКЛ является высокой при низком профиле токсичности. Однако необходимы более длительные сроки наблюдения для оценки отдаленных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотип, прецизионная иммунохимиотерапия

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Опыт применения акалабрутиниба как компонента молекулярно-адаптированной противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Онкогематология 2025;20(3):22–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Experience with acalabrutinib as a component of molecularly adapted antitumor therapy according to the R-CHOP-X protocol in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh¹⁻³, A.V. Misyurin⁴, L.A. Kesaeva⁵, A.S. Mkrtchyan⁵, E.N. Misyurina^{1,2}, M.A. Donskoy⁶, T.N. Tolstykh^{1,2}, M.S. Orlova², T.S. Chudnova^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, S.S. Andreev¹, K.V. Yatskov¹, I.V. Samsonova¹, M.A. Lysenko¹

¹Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

⁵GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia;

⁶Moscow International Oncology Center (European Medical Center); Build. 4, 2 Durova St., Moscow 129090, Russia

Contacts: Marat Albertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Background. Despite tremendous progress in understanding tumor biology, the R-CHOP protocol remains the standard of care for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). To date, six genetic variants of DLBCL have been identified, the most unfavorable of which when using standard therapy are N1, MCD and BN2, which dictates the need to optimize the treatment of these DLBCL subtypes.

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of Acala-R-CHOP regimen in induction therapy in patients with newly diagnosed DLBCL.

Materials and methods. The study included 15 patients who received Acala-R-CHOP program as part of the first-line therapy. This antitumor regimen was used for verified genotypes N1, MCD and BN2. The median age was 64 (38–78) years. The incidence of genetic variants in the considered cohort of patients: MCD – 13 % ($n = 2$), N1 – 74 % ($n = 11$), BN2 – 13 % ($n = 2$).

Results. Fifteen patients completed the therapy. The overall and complete metabolic response rates were 100 %. Toxicity was moderate, quite manageable and manifested mainly as myelosuppression.

Conclusion. The efficacy of Acala-R-CHOP therapy in patients with MCD, N1, and BN2 DLBCL genotypes is high with a low toxicity profile. However, longer follow-up periods are needed to assess the long-term results in this unfavorable group of patients.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, sequencing, genotype, precision immunochemotherapy

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Experience with acalabrutinib as a component of molecularly adapted antitumor therapy according to the R-CHOP-X protocol in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):22–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является крайне гетерогенной группой лимфатических опухолей [1]. За последние 2 декады понимание молекулярного патогенеза ДВКЛ значительно расширилось, что, однако, не привело к оптимизации лечения [2]. Применяемая в настоящее время инициальная терапия ДВКЛ не обеспечивает оптимального уровня эффективности, что впоследствии приводит к развитию рефрактерности и ранним рецидивам [3]. Таким образом, поиск новых подходов в лечении впервые диагностированной ДВКЛ является приоритетным направлением современной медицинской науки.

Ключевой проблемой в терапии ДВКЛ является ее многоликость, обусловленная высокой молекулярной гетерогенностью [4]. В стремлении систематизировать данный внутриназологический полиморфизм ученые предпринимали попытки создания новых подходов к классификации ДВКЛ. Набирает популярность геномная классификация LymphGen, в которой выделяют 6 генетических подтипов, различающихся не только биологическим субстратом и патофизиологическими механизмами, но также прогнозом и ответом на стандартную противоопухолевую терапию [5]. Согласно результатам исследования, крайне неудовлетворительные показатели 5-летней общей выживаемости при те-

рапии R-CHOP прежде всего продемонстрированы при MCD-, N1- и BN2-вариантах ДВКЛ [6]. Данные генотипы объединяет вовлечение в их патогенез аберрантного BCR-NF-κB-зависимого сигнального каскада [5, 7].

В свете изложенного дифференцированная терапия по программе Acala-R-CHOP при верифицированных генотипах N1, MCD и BN2 представляется потенциально перспективной патогенетически обоснованной клинической опцией.

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность применения схемы Acala-R-CHOP в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы

Настоящее исследование является частью одноцентрового проспективного нерандомизированного интервенционного клинического исследования по персонализации 1-й линии терапии ДВКЛ на основании мутационного профиля.

Диагноз ДВКЛ верифицирован по результатам иммуноморфологического исследования биоптата опухоли в соответствии с критериями пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) [8].

Подробное описание протокола и график введения противоопухолевых агентов при данных генотипах были опубликованы ранее [9].

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При оценке ответа на противоопухолевую терапию руководствовались международными критериями Lugano [10]. Тип и степень токсичности проводимой

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 15$)

Table 1. Initial characteristics of patients ($n = 15$)

Показатель Parameter	n (%)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	64 (38–78)
Сумма баллов по шкале ECOG: ECOG score:	
0–2	10 (66)
3–4	5 (34)
Мужской пол Male gender	7 (47)
Международный прогностический индекс 3–5 International Prognostic Index 3–5	12 (80)
Стадия по Ann-Arbor (модификация Lugano, 2014): Ann Arbor stage (Lugano modification 2014):	
II	6 (40)
III–IV	9 (60)
Иммуновариант: Immunovariant:	
GCB	4 (26)
non-GCB	11 (74)
Коэкспрессия <i>c-MYC/BCL2</i> <i>c-MYC/BCL2</i> coexpression	1 (3)
LymphGen:	
MCD	2 (13)
N1	11 (74)
BN2	2 (13)

Примечание. ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

терапии регистрировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, версия 5.0 [11].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов, количественные — в виде средних и стандартных квадратических значений.

Результаты

Анализ полученных результатов исследования проведен по состоянию на 26.03.2025.

Непосредственная эффективность протокола Acala-R-CHOP представлена в табл. 2.

Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией.

Обсуждение

На сегодняшний день исследований по изучению эффективности и токсичности дифференцированного протокола Acala-R-CHOP у пациентов с N1-, MCD- и BN2-генотипами впервые диагностированной ДВКЛ в России не проводилось. Данный протокол оказался высокоэффективным в контексте текущего исследования: полный метаболический ответ составил 100 %. Большинство пациентов, включенных в исследование, относились к группе высокого риска прогрессирования ДВКЛ.

Как упоминалось, ДВКЛ представляет собой иммунологически и молекулярно-биологически гетерогенную группу лимфатических опухолей [4]. Существенным недостатком стандартных протоколов терапии ДВКЛ является отсутствие учета генетического многообразия данной агрессивной В-клеточной опухоли, что закономерно приводит к неоптимальным результатам лечения. Одной из возможных опций улучшения эффективности лечения представляется биологически ориентированная терапия. Согласно геномной классификации LymphGen, для каждого генотипа четко

Таблица 2. Непосредственная эффективность противоопухолевого протокола Acala-R-CHOP в зависимости от генотипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы, n (%)

Table 2. Efficacy of the antitumor protocol Acala-R-CHOP depending on the diffuse large B-cell lymphoma genotype, n (%)

Исход Outcome	Общая группа ($n = 15$) Total group ($n = 15$)	MCD ($n = 2$)	N1 ($n = 11$)	BN2 ($n = 2$)
Общий ответ Overall response	15 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)
Полный ответ Complete response	15 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)

определены соответствующие патофизиологические механизмы. Для генотипов N1, MCD и BN2 характерна BCR-зависимая активация NF-κB-абerrантного сигнального каскада. Таким образом, интеграция в стандартную противоопухолевую терапию ингибитора тирозинкиназы Брутона является патогенетически обоснованной.

В России основными ингибиторами тирозинкиназы Брутона выступают ибрутиниб и акалабрутиниб. Поскольку основной когортой пациентов с ДВКЛ являются лица старшей возрастной группы и/или с наличием коморбидной патологии, нами выбран акалабрутиниб в связи со значительно меньшей нецелевой активностью и, как следствие, низким риском развития кардиоваскулотоксичности.

При изучении мировой научной литературы авторами найдены единичные работы по применению дифференцированного подхода к терапии N1-, MCD- и BN2-генотипов ДВКЛ. Так, при *post-hoc*-анализе данных исследования RHOENIX, в котором изучалась эффективность использования режима Ibr-R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, продемонстрированы впечатляющие результаты: 3-летняя бессобытийная выживаемость больных с MCD- и N1-генотипами оказалась 100 % [12]. При этом результаты доклинических исследований позволяли предположить улучшенный ответ на Ibr-R-CHOP при MCD-генотипе ДВКЛ, но не N1. Авторы цитируемой работы связывают полученные долгосрочные результаты при генотипе N1 с высокой частотой встречаемости рекуррентных приобретенных мутаций (*CD79A*, *PLCG2*, *PRKCB*,

BCL10), затрагивающих компоненты BCR-зависимого NF-κB-абerrантного онкогенного сигнального пути.

В рандомизированном исследовании II фазы GUIDANCE-01 изучался молекулярно-адаптированный подход к лечению впервые диагностированной ДВКЛ. Авторами продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение непосредственных и отдаленных результатов терапии по протоколу R-CHOP-X в сравнении с R-CHOP [13]. Выбор дополнительного противоопухолевого агента продиктован генетическим подтипом в соответствии с классификацией LymphGen. Непосредственные результаты эффективности программы R-CHOP-X в зависимости от генотипа следующие: частота достижения общего и полного метаболического ответов при генотипе BN2 ($n = 11$) составила 100 и 91 % соответственно, при MCD ($n = 13$) была сопоставимой и составила 85 %, при N1 ($n = 3$) – по 100 %. Отдаленные результаты в зависимости от генотипа в упомянутом исследовании пока не представлены.

Заключение

Таким образом, результаты непосредственной эффективности терапии по программе Acala-R-CHOP у пациентов с генотипами MCD, N1 и BN2 ДВКЛ указывают на высокую эффективность данного протокола при низком профиле токсичности. Однако необходимы более длительные сроки наблюдения для оценки отдаленных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shimkus G., Nonaka T. Molecular classification and therapeutics in diffuse large B-cell lymphoma. *Front Mol Biosci* 2023;10:1124360. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1124360
2. Ames A., Lee D. Updates in the diffuse large B-cell lymphoma treatment landscape. *J Adv Pract Oncol* 2022;13(3):341–4. DOI: 10.6004/jadpro.2022.13.3.33
3. Coiffier B., Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):366–78. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.366
4. Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
5. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D. et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37(4):551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015
6. Runge H.F.P., Lacy S., Barrans S. et al. Application of the LymphGen classification tool to 928 clinically and genetically characterised cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Br J Haematol* 2021;192(1):216–20. DOI: 10.1111/bjh.17132
7. Kennedy R., Klein U. Aberrant activation of NF-κB signalling in aggressive lymphoid malignancies. *Cells* 2018;7(11):189. DOI: 10.3390/cells7110189
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [published correction appears in *Leukemia* 2023;37(9):1944–51] 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
9. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты). *Онкогематология* 2024;19(4):84–92. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
10. Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
11. Yoo K.H. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. *Blood Res* 2022;57(S1):75–8. DOI: 10.5045/br.2022.2022055
12. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009

12. Wilson W.H., Wright G.W., Huang D.W. et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell* 2021;39(12):1643–53.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.006
13. Zhang M.C., Tian S., Fu D. et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705–16.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;
 А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, М.С. Орлова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, К.В. Яцков: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;
 М.А. Донской, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи;
 И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

М.А. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
 A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, M.S. Orlova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov: data collection and processing, final article approval;
 E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, final article approval;
 M.A. Donskoy, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, S.S. Andreev: data collection and processing, providing research materials, final article approval;
 I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>
 Л.А. Кесаева / L.A. Kesaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>
 А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtchyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 М.А. Донской / M.A. Donskoy: <https://orcid.org/0009-0007-1757-4683>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
 М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

Funding. The study was conducted with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on mutational profile as a new strategy to improve the effectiveness of first-line therapy”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 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 Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Эффективность комбинации ниволумаб + AVD в терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина по данным Ленинградской областной клинической больницы

М.А. Ульянова¹, В.И. Воробьев¹, С.В. Семочкин^{2,3}, Ю.Н. Виноградова⁴, В.В. Басманова¹, Р.Д. Бекоев¹, М.И. Ганзин¹, В.С. Гришко¹, Р.Р. Сабитова¹, Ц.Б. Цыренжаб¹, О.С. Успенская¹, С.М. Алексеев¹

¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 2, лит. А;

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Маргарита Андреевна Ульянова ulyanova.rita@mail.ru

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности комбинации ниволумаба с химиотерапией AVD (N-AVD) у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов (14 мужчин, 12 женщин) с распространенными стадиями заболевания (IIB с факторами неблагоприятного прогноза по GHSG (German Hodgkin Study Group) или III–IV по классификации Ann Arbor). Лечение проводили в Ленинградской областной клинической больнице с марта 2023 г. по февраль 2025 г. Схема N-AVD предусматривала введение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (максимально 240 мг), доксорубицина 25 мг/м², винбластина 6 мг/м² и дакарбазина 375 мг/м² в дни 1 и 15 каждые 28 дней. Пациентам с IIB стадией планировали 4 цикла N-AVD, в случае III–IV стадий – 6. Часть больных получили консолидирующую протонную ($n = 6$ (24 %)) или дистанционную 3D-конформную ($n = 6$ (24 %)) лучевую терапию. В качестве первичной конечной точки исследования выбрана выживаемость без прогрессирования, вторичных – частота полных ремиссий, безопасность, бессобытийная и общая выживаемость.

Результаты. Частота полных ремиссий составила 94 %. При медиане наблюдения 11,9 мес показатель 1-летней выживаемости без прогрессирования составил 95,7 %, общей выживаемости – 100 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения III–IV степеней тяжести (46,2 %) и фебрильная нейтропения (11,5 %). Иммуноопосредованные осложнения представлены 2 случаями гипотиреоза и острым перикардитом у 1 пациента.

Заключение. Предварительные результаты исследования демонстрируют высокую эффективность схемы N-AVD и подчеркивают важность мониторинга иммуноопосредованных осложнений. Вопрос о целесообразности консолидирующей лучевой терапии у пациентов с полной ремиссией, пролеченных анти-PD1 моноклональными антителами, требует дальнейшего изучения. Подтверждена перспективность применения схемы N-AVD при лечении пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина, но для окончательных выводов необходимы более длительные наблюдения и расширение выборки.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, N-AVD, рецептор PD-1, ингибитор контрольных точек, иммунотерапия

Для цитирования: Ульянова М.А., Воробьев В.И., Семочкин С.В. и др. Эффективность комбинации ниволумаб + AVD в терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина по данным Ленинградской областной клинической больницы. Онкогематология 2025;20(3):27–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Efficacy of the nivolumab + AVD regimen in the treatment of newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma: Leningrad Regional Clinical Hospital experience

M.A. Ulyanova¹, V.I. Vorob'ev¹, S.V. Semochkin^{2,3}, Yu.N. Vinogradova⁴, V.V. Basmanova¹, R.D. Bekoev¹, M.I. Ganzin¹, V.S. Grishko¹, R.R. Sabitova¹, Ts.B. Tsyrenzhabe¹, O.S. Uspenskaya¹, S.M. Alekseev¹

¹Leningrad Regional Clinical Hospital; lit. A, build. 2, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Margarita Andreevna Ulyanova ulyanova.rita@mail.ru

Aim. To analyze the efficacy and safety of combining nivolumab with AVD chemotherapy (N-AVD) in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma in real-world evidence studies.

Materials and methods. The retrospective single-center study included 26 patients (14 men, 12 women) with advanced disease stages (IIB with unfavorable prognostic factors according to GHSG (German Hodgkin Study Group) or III–IV according to the Ann Arbor classification). Patients received therapy at the Leningrad Regional Clinical Hospital from March 2023 to February 2025. The N-AVD regimen included nivolumab at a dose of 3 mg/kg (maximum 240 mg), doxorubicin 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m², and dacarbazine 375 mg/m² on days 1 and 15 every 28 days. Patients with stage IIB were planned to receive 4 cycles of N-AVD, in case of stages III–IV – 6. Some patients received consolidating proton therapy – 6 (24 %) or 3D conformal radiation therapy – 6 (24 %). The primary endpoint of the study was progression-free survival, and secondary endpoints were the complete remission rate, safety, event-free survival, and overall survival.

Results. The complete remission rate was 94 %. With a median follow-up of 11.9 months, 1-year progression-free survival was 95.7 %, and overall survival – 100 %. The most common adverse events were grade 3–4 neutropenia (46.2 %) and febrile neutropenia (11.5 %). Immune-mediated complications represented by two cases of hypothyroidism and acute pericarditis in one patient.

Conclusion. Preliminary results of our study demonstrate the high efficiency of the N-AVD regimen and emphasize the importance of monitoring immune-mediated complications. The advisability of consolidation radiotherapy in patients with complete remission on anti-PD1 monoclonal antibody therapy requires further study. Our study confirms the prospects of using the N-AVD regimen in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, but longer follow-up and a larger sample are needed for conclusions.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, nivolumab, N-AVD, PD-1 receptor, checkpoint inhibitor, immunotherapy

For citation: Ulyanova M.A., Vorob'ev V.I., Semochkin S.V. et al. Efficacy of the nivolumab + AVD regimen in the treatment of newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma: Leningrad Regional Clinical Hospital experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):27–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Введение

На протяжении десятилетий схема ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и модификации BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, винкристин, преднизон, прокарбазин) с последующей лучевой терапией или без нее являлись стандартом лечения взрослых пациентов с классической лимфомой Ходжкина (КЛХ) [1, 2]. Педиатрические пациенты получали похожие программы с тем же набором химиопрепаратов, но с более широким использованием лучевой терапии [3, 4]. Часть пациентов, не имевших ответа на первичную терапию, могли достичь длительной ремиссии при реализации схем 2-й линии с последующей консолидацией высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [5, 6].

Революционным шагом стал переход к персонализированному подходу, предусматривающему изменение интенсивности терапии на основании результатов промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой после 2 циклов химиотерапии (ПЭТ-2) [7]. По результатам исследования RATHL (Response-Adapted Trial) у пациентов с распространенными стадиями КЛХ (IIB–IV или IIA с bulky

или вовлечением ≥ 3 лимфатических регионов) с полным метаболическим ответом после 2 ABVD оказался допустим отказ от блеомицина в последующих циклах терапии. Это позволяет избежать легочной токсичности без ухудшения результатов [8]. По данным исследования HD18 GHSG (German Hodgkin Study Group) для пациентов с распространенными стадиями КЛХ с ПЭТ-2-отрицательным ответом после 2 циклов эскалированного BEACOPP (escBEACOPP) стандартом терапии стали 4 цикла данной схемы вместо 6 или 8 циклов, практиковавшихся ранее [9].

Дальнейший прогресс лечения КЛХ связывают с развитием индивидуализированных подходов по отношению к отдельным группам пациентов и новых методов иммунотерапии [10].

Брентуксимаб ведотин (BV) — таргетный конъюгат анти-CD30 моноклонального антитела и противоопухолевого агента монометилауристатина Е. В 2011 г. BV был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения рецидивирующей КЛХ, в 2015 г. — в качестве консолидирующей терапии после ауто-ТГСК, в 2018 г. — для 1-й линии терапии распространенных стадий КЛХ в комбинации со схемой AVD (доксорубин,

винбластин, дакарбазин) [11]. В исследовании III фазы ECHOLON-1 ($n = 1334$) у пациентов с III–IV стадиями КЛХ схема BV-AVD показала преимущество перед ABVD как по выживаемости без прогрессирования (ВБП) (6-летняя ВБП 82,3 % против 75,4 %; отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,86), так и по общей выживаемости (ОВ) (6-летняя ОВ 93,9 % против 89,4 %; ОР 0,59; 95 % ДИ 0,40–0,88) [12]. В группе BV-AVD меньшему числу пациентов, чем в случае ABVD, потребовалось проведение 2-й линии терапии, включая высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК, а также, что, несомненно, имеет значение, отмечено снижение частоты вторичных злокачественных опухолей (23 случая против 32). В другом ПЭТ-2-адаптированном исследовании III фазы, HD-21 GHSG ($n = 1482$), схема BrECADD (BV, этопозид, циклофосфамид, доксорубин, дакарбазин, дексаметазон) показала преимущество по сравнению с escBEACOPP (4-летняя ВБП 94,3 % против 90,9 %; $p = 0,035$) [13]. Из отрицательных моментов следует отметить, что схемы на основе BV у взрослых оказались относительно более миелотоксичными в сравнении с программой ABVD [12].

Альтернативным подходом к терапии КЛХ является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб) [10]. В качестве одного из механизмов, позволяющих клеткам Березовского–Рид–Штернберга уклоняться от иммунологического надзора, рассматривается гиперэкспрессия лигандов рецептора программируемой смерти PD-1, формирующаяся в результате полисомии (5 % случаев) или увеличения копий соответствующих генов в локусе 9p24.1 (gain – 56 %, amp – 36 %) [14]. Результатами взаимодействия таргетных лигандов с рецептором PD-1 на Т-клетках являются анергия последних и подавление противоопухолевого иммунного ответа [15].

Пембролизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на опухолевых клетках и его лигандами (PD-L1, PD-L2) на Т-лимфоцитах [16]. По результатам рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-204 ($n = 304$) пембролизумаб показал преимущество по сравнению с BV по ВБП (ОР 0,65; $p = 0,027$) и в 2020 г. получил одобрение FDA для монотерапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной КЛХ [17]. Данных о применении пембролизумаба для терапии пациентов с ранее не леченной КЛХ недостаточно [18, 19].

Ниволумаб – еще одно человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, блокирующее супрессивный сигнальный путь Т-клеток [20]. Первое одобрение FDA ниволумаба для лечения рецидивирующей и рефрактерной КЛХ после предшествующей ауто-ТГСК и терапии с использованием BV получено в 2016 г. по результатам многокогортного исследования II фазы CheckMate 205 ($n = 243$) [20, 21]. Позднее в исследовании III фазы SWOG S1826 ($n = 970$) комбина-

ция ниволумаб + AVD (N-AVD) продемонстрировала преимущество в отношении эффективности и лучшей переносимости по сравнению со схемой BV-AVD у подростков и взрослых с III–IV стадиями впервые диагностированной КЛХ, ранее не получавших лечение [22]. Согласно данным промежуточного анализа 2-летней ВБП в группе N-AVD составила 92 %, превысив 83 %, полученные в группе BV-AVD (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,30–0,65). Схема N-AVD не имеет одобрения FDA и/или Европейского медицинского агентства, но прописана в текущих рекомендациях NCCN 2025 г. (категория I) [23]. Поскольку схема N-AVD рассматривается как возможный стандарт 1-й линии терапии КЛХ, требуется накопление данных по этому режиму, в том числе полученных вне рамок клинических исследований, проводимых фарминдустрией.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности схемы N-AVD в собственной когорте пациентов с впервые диагностированной КЛХ с распространенными стадиями КЛХ (критерии GHSG), получавших этот вариант терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включены данные 26 пациентов с впервые диагностированной КЛХ (14 мужчин, 12 женщин), получивших в период с 03.2023 по 02.2025 терапию по схеме N-AVD в Ленинградской областной клинической больнице. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз КЛХ, установленный на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата опухолевой ткани; отсутствие предшествующего лечения и функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 . Предполагали набор больных с распространенными стадиями КЛХ, определяемыми в соответствии с критериями GHSG: III–IV по Ann Arbor, IIb с массивным поражением лимфатических узлов средостения (>10 см и/или медиастинально-торакальный индекс $\geq 1/3$) или с экстранодальным поражением (Е-стадия) [24]. Все пациенты до начала терапии подписывали информированное добровольное согласие на возможное использование своих обезличенных данных в научных целях.

Схема N-AVD предусматривала введение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (максимально 240 мг), доксорубина 25 мг/м², винбластина 6 мг/м² и дакарбазина 375 мг/м². Все 4 препарата вводили внутривенно в дни 1 и 15 каждые 28 дней. Пациентам с локальной IIb стадией КЛХ и массивным поражением лимфатических узлов средостения выполняли 4 цикла N-AVD с последующим облучением зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Пациентам с III–IV стадиями КЛХ после завершения 6 циклов N-AVD в связи с большей распространенностью исходного процесса проводили облучение только резидуальных масс размерами $>2,5$ см. В связи с тем что

по критериям GHSG все включенные в анализ пациенты отнесены к прогностической группе «распространенные стадии», а выборка в целом невелика ($n = 26$), оценка эффективности терапии выполнена по объединенной группе (IIb–IV).

Лучевую терапию проводили в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. Березина Сергея (г. Санкт-Петербург) или Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (г. Санкт-Петербург).

В качестве первичной контрольной точки выбрана оценка ВБП, которую определяли от даты начала лечения до момента 1-го наблюдения прогрессирования болезни, рецидива или смерти в результате любой причины. Пациенты, о которых было известно, что они живы и не имели признаков прогрессирования, цензурированы на дату последнего контакта. В качестве вторичных контрольных точек рассматривали частоту достижения полной ремиссии (ПР), безопасность, показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ. БСВ оценивали как временной интервал от начала терапии до даты последнего контакта с больным или возникновения любого отрицательного события, под которым понимали прогрессирование, отсутствие ПР после окончания всей программы лечения, преждевременное прекращение терапии в результате нежелательных явлений (НЯ), рецидив, смерть от любой причины и возникновение любого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного, включая 2-е злокачественные новообразования. Время для построения кривой ОВ учитывали от даты начала терапии до даты смерти или последнего контакта с больным. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Для оценки эффективности лечения после 2 циклов N-AVD всем больным выполняли ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-2). После достижения полного метаболического ответа (Deauville 0–3) дальнейший контроль проводили с помощью ПЭТ/КТ или компьютерной томографии с внутривенным контрастированием с толщиной срезов 0,5 мм. Оценку ответа выполняли с использованием критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) [25]. Регистрировали все НЯ III–V степеней тяжести, связанные с терапией и возникшие в период от 1-го введения ниволумаба и в течение 30 дней после окончания лечения. Иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) отслеживали в течение 100 дней после последнего введения ниволумаба. НЯ записывали в соответствии с общими терминологическими критериями Национального института рака США v5.0.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS 26 (IBM Ltd, США). Порог статистической значимости p принят равным 0,05. Срез данных выполнен по состоянию на 3 июня 2025 г.

Результаты

Характеристика больных

Медиана возраста больных на момент начала терапии составила 34,4 (18–84) года. Из 26 пациентов, включенных в анализ, 14 (54 %) были мужского пола. Большинство больных имели исходно хороший соматический статус (0–1 балл по шкале ECOG) – 24 (92,3 %). В соответствии с распространенностью заболевания 7 (26,9 %) пациентов отнесены к IIb стадии по Ann Arbor, 19 (73,1 %) – к стадиям III–IV. Медиастинальные конгломераты лимфатических узлов обнаружены у 5 (19,2 %) человек. В соответствии с международным прогностическим индексом для распространенных стадий КЛХ (IPS, индекс Hasenclever) низкий риск (0–3 балла) подтвержден у 21 (80,8 %) пациента, высокий (≥ 4 баллов) – у 5 (19,2 %). Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

На момент подготовки публикации (06.2025) завершили терапию в рамках данного исследования 25 (96,1 %) больных. Один пациент (стадия IVb; IPS 5 баллов) прекратил лечение после 2 циклов N-AVD по собственному решению. Ответ у него не оценен. По телефону установлено, что пациент жив и не имеет явных симптомов болезни. Данный пациент исключен из анализа эффективности.

Анализ эффективности терапии

Информация об объеме проведенного лечения и ответе представлена в табл. 2.

В результате выполнения требуемого числа циклов N-AVD ПР достигли 22 (88,0 %) из 25 пациентов, подлежащих оценке ответа. В 1 (4 %) случае подтверждена частичная ремиссия, в 2 (8 %) – стабилизация болезни. В группе с IIb стадией консолидирующая лучевая терапия реализована у 6 (85,7 %) из 7 пациентов. В случае III–IV стадий лучевая терапия на резидуальные массы проведена 6 (33,3 %) из 18 пациентов. В общей сложности 6 (24 %) человек получили протонную, 6 (24 %) – дистанционную 3D-конформную лучевую терапию. По окончании всей программы терапии, включая этап лучевой терапии, в ПР находились 24 (96 %) пациента. Одному (4 %) пациенту со стабилизацией болезни после 6 циклов N-AVD этап лучевой терапии не проводился. Через 6 мес после окончания анализируемой терапии у него диагностировано прогрессирование КЛХ и начата терапия 2-й линии.

При медиане наблюдения 11,9 мес (Q_{25} 11,1; Q_{75} 20,8) были живы и оставались под наблюдением все 25 пациентов, оцененных в отношении эффективности. Показатель 1-летней ВБП составил $95,7 \pm 4,3$ % (рис. 1).

Показатель 1-летней БСВ не отличался от ВБП и составил $95,7 \pm 4,3$ %.

Особенности реализации обсуждаемой программы лечения иллюстрируются представленными ниже клиническими наблюдениями.

Таблица 1. Инициальные характеристики больных, получавших терапию комбинацией ниволумаб + AVD (n = 26)

Table 1. Initial characteristics of patients receiving nivolumab + AVD combination (n = 26)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	34,3 (18–84)
Возраст ≥60 лет, n (%) Age ≥60 years, n (%)	6 (23,1 %)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	14 (53,9) 12 (46,1)
Функциональное состояние по шкале EGOG, n (%): EGOG status, n (%): 0–1 балл 0–1 point 2 балла 2 points	24 (92,3) 2 (7,7)
Стадия по Ann Arbor, n (%): Ann Arbor stage, n (%): IIb III IV	7 (26,9) 5 (19,2) 14 (53,9)
Отдельные факторы риска, n (%): Some risk factors, n (%): В-симптомы B-symptoms массивное средостение massive mediastinum экстранодальное поражение (стадия E) extranodal lesion (stage E)	17 (65,3) 5 (19,2) 5 (19,2)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы сыворотки (диапазон) (норма 125–220), ед/л Median serum lactate dehydrogenase level (range) (normal 125–220), U/L	178 (134–868)
Уровень лактатдегидрогеназы >220 ед/л, n (%) Lactate dehydrogenase level >220 U/L, n (%)	8 (30,8)
Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	121 (99–158)
Уровень гемоглобина <10 ⁵ г/л, n (%) Hemoglobin level <10 ⁵ g/L, n (%)	4 (15,4)
Медиана уровня лейкоцитов (диапазон), ×10 ⁹ /л Median white blood cell count (range), ×10 ⁹ /L	9,0 (7,0–29,8)
Уровень лейкоцитов ≥15,0 × 10 ⁹ /л, n (%) White blood cell count ≥15.0 × 10 ⁹ /L, n (%)	4 (15,4)
Международный прогностический индекс, n (%): International Prognostic Score, n (%): 0–3 балла 0–3 points ≥4 баллов ≥4 points	21 (80,8) 5 (19,2)

Гистохимический вариант классической лимфомы Ходжкина, n (%): Histochemical variant of classical Hodgkin's lymphoma, n (%): нодулярный склероз nodular sclerosis смешанно-клеточный mixed cellularity богатая лимфоцитами lymphocyte-rich лимфоидное истощение lymphocyte-depleted	15 (57,7) 8 (30,8) 2 (7,7) 1 (3,8)
---	---

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака.
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

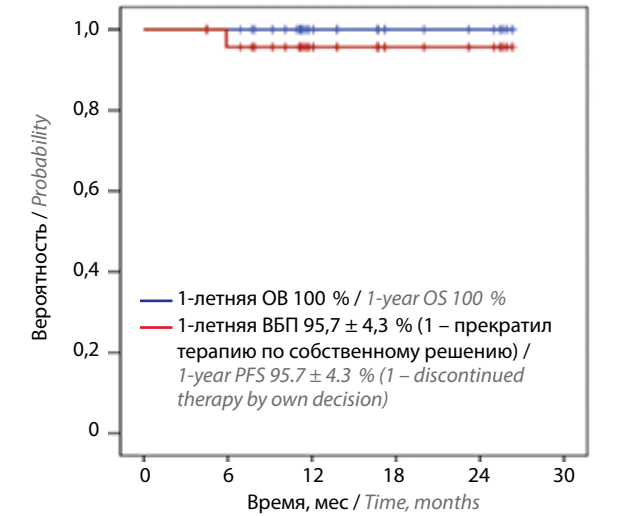


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с классической лимфомой Ходжкина, получавших терапию ниволумабом + AVD ± консолидирующую лучевую терапию (n = 25)
Fig. 1. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with classical Hodgkin's lymphoma treated with nivolumab + AVD ± consolidation radiotherapy (n = 25)

Клинический случай 1

Пациент, студент, 22 лет, в январе 2023 г. во время занятий спортом стал отмечать болевые ощущения в области крестца. К апрелю 2023 г. боли в костях таза значительно усилились и присоединилась одышка при физической нагрузке. Общее состояние оставалось удовлетворительным (сумма баллов по шкале ECOG – 1). Симптомов интоксикации не отмечено. В гемограмме обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз $17,6 \times 10^9/\text{л}$ и повышение скорости оседания эритроцитов до 43 мм/ч. Активность лактатдегидрогеназы сыворотки – 429 ед/л (норма <220 ед/л). Проведено обследование, включавшее хирургическую биопсию лимфатического узла, по результатам которого сформулирован диагноз: кЛХ, нодулярный склероз. По распространенности – IVA стадия по Ann Arbor с поражением шейных лимфатических узлов слева, надключичных – справа, всех групп внутригрудных лимфатических узлов переднего верхнего средостения с формированием медиастинального конгломерата (bulky), локальным прорастанием в ткань правого

Таблица 2. Лучший ответ и объем проведенного лечения

Table 2. Best response and treatment option

Параметр Parameter	Стадия IIВ (n = 7) IIB stage (n = 7)	Стадии III–IV (n = 18) III–IV stages (n = 18)	Всего (n = 25) Total (n = 25)
Медиана числа циклов N-AVD (диапазон) Median number of N-AVD cycles (range)	4 (2–6)	6 (4–6)	6 (2–6)
Число пациентов, получивших полный объем планируемой терапии N-AVD, n (%) The number of patients who received the full planned N-AVD therapy, n (%)	6 (85,7)	16 (88,8)	22 (88)
Лучший ответ на терапию N-AVD, n (%): Best response to N-AVD therapy, n (%):			
полная ремиссия complete remission	6 (85,7)	16 (88,8)	22 (88)
частичная ремиссия partial remission	0	1 (5,6)	1 (4)
стабилизация болезни disease stabilization	1 (14,3)	1 (5,6)	2 (8)
Консолидирующая лучевая терапия, n (%): Consolidation radiation therapy, n (%):	6 (85,7)	6 (33,3)	12 (48)
протонная (суммарная очаговая доза 30–40 Гр) proton (total dose 30–40 Gy)	3 (42,9)	3 (16,7)	6 (24)
дистанционная 3D-конформная (суммарная очаговая доза 30–36 Гр) 3D-conformal (total dose 30–36 Gy)	3 (42,9)	3 (16,7)	6 (24)
Ответ после завершения этапа лучевой терапии, n (%): Response after radiation therapy, n (%):			
полная ремиссия complete remission	7 (100)	17 (94,4)	24 (96)
прогрессирование progression	0	1 (5,6)	1 (4)

Примечание. N-AVD — комбинация ниволумаб + AVD.

Note. N-AVD — nivolumab plus AVD regimen.

легкого, вовлечением лимфатических узлов в области гепатодуоденальной связки, подвздошных — справа и слева, селезенки, крестца и правой подвздошной кости. IPS — 3 балла.

Перед началом противоопухолевой терапии выполнены криоконсервация половых клеток и доконтактная профилактика COVID-19 (тиксагевимаб/цилгавимаб). В период с мая по октябрь 2023 г. в Ленинградской областной клинической больнице пациенту проведено 6 циклов N-AVD. Первое введение ниволумаба сопровождалось явлениями крапивницы. На всем протяжении лечения зарегистрирован 1 эпизод нейтропении III степени тяжести. Инфекционных осложнений не отмечено. По данным ПЭТ/КТ после 2 циклов N-AVD (ПЭТ-2) подтвержден полный метаболический ответ (Deauville 2) и купирован оссалгический синдром. После завершения 6 циклов N-AVD ответ сохранялся (рис. 2).

В декабре 2023 г. в Международном институте биологических систем им. Березина Сергея проведен курс протонной лучевой терапии на резидуальный конгломерат лимфатических узлов средостения (СОД 30 Гр). Зарегистрировано осложнение: постлучевой дерматит I степени тяжести. На момент подготовки данной публикации длительность ПР составила 25 мес.

Клинический случай 2

Пациент, 31 года, с декабря 2023 г. стал отмечать слабость, кожный зуд, прогрессирующее снижение массы тела, повышение температуры тела до фебрильных значений и потливость в ночные часы. В апреле 2024 г. пациент обнаружил увеличение надключичного лимфатического узла. По результатам обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз, IIВ стадия по Ann Arbor с поражением шейных, над- и подключичных с обеих сторон и внутригрудных (конгломерат 62 × 63 × 51 мм) лимфатических узлов. IPS — 0 баллов, ECOG — 1 балл.

С июня по сентябрь 2024 г. в Ленинградской областной клинической больнице пациенту проведено 4 цикла терапии N-AVD. Переносимость удовлетворительная, без инфекционных осложнений. После 2 циклов N-AVD (ПЭТ-2) подтвержден полный метаболический ответ (Deauville 3). Полностью регрессировали конституциональные симптомы и кожный зуд. В ноябре 2024 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова пациенту проведен курс дистанционной 3D-конформной лучевой терапии на область первично пораженных медиастинальных (СОД 30 Гр) и шейно-надключичных лимфатических узлов (СОД 20 Гр). Лечение проводилось на линейном ускорителе

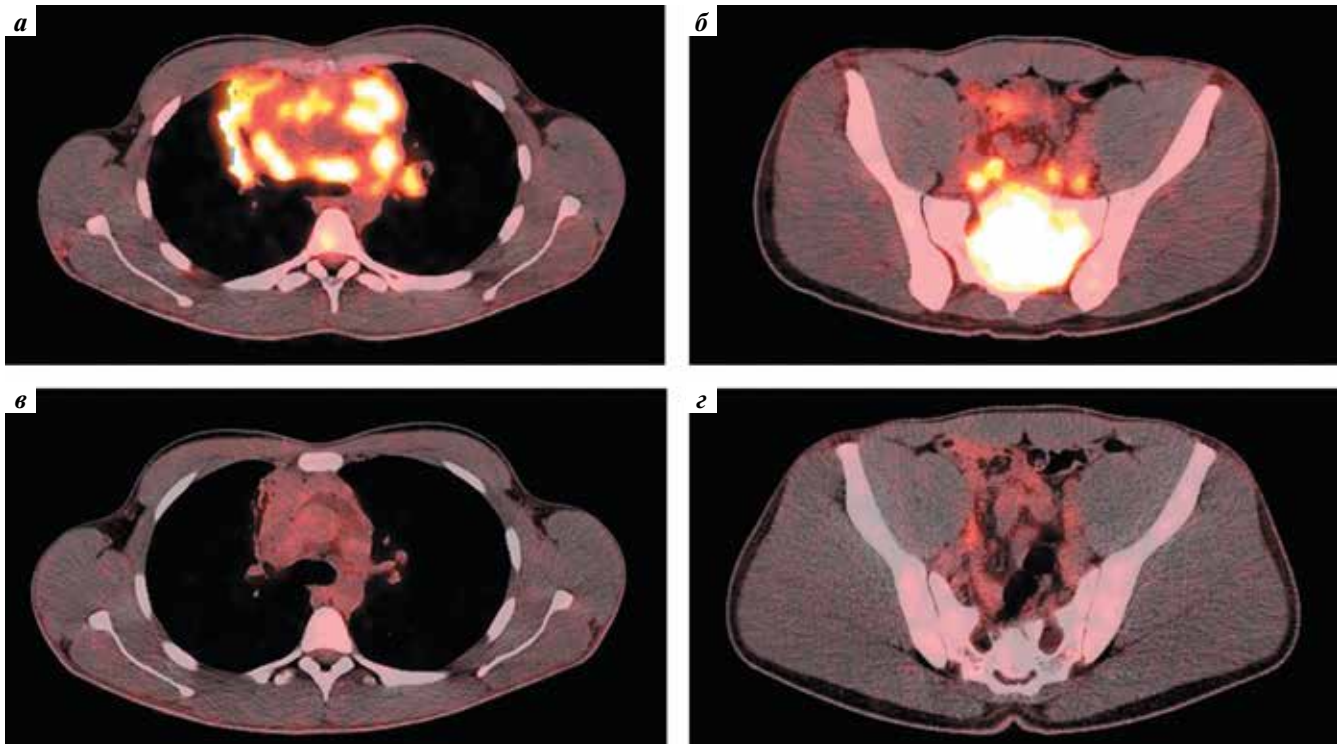


Рис. 2. Ответ на терапию по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), у мужчины с IVA стадией классической лимфомы Ходжкина. На аксиальных изображениях, полученных в дебюте заболевания, показаны: а — интенсивное поглощение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в лимфатических узлах средостения (размеры $98 \times 56 \times 104$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 16,20$); б — опухолевые массы, исходящие из крестца (размеры $63 \times 45 \times 73$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 13,82$). Результаты ПЭТ/КТ после 6 циклов ниволумаба + AVD: в — уменьшение размеров медиастинальных масс ($62 \times 28 \times 80$ мм) без метаболической активности ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1,94$); з — опухоль крестца не визуализируется

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) images in a male patient with classical Hodgkin's lymphoma, stage IVA. The axial image before chemotherapy shows: а — intense uptake in the mediastinal lymph nodes (size $98 \times 56 \times 104$ mm; $\text{SUV}_{\text{max}} = 16.20$); б — the tumor mass descendant from the sacrum (size $63 \times 45 \times 73$ mm; $\text{SUV}_{\text{max}} = 13.82$). PET/CT after 6 cycles of N-AVD shows: в — decreased size of the mediastinal lymph nodes ($62 \times 28 \times 80$ mm) that has become metabolically inactive ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1.94$); з — sacral tumor is not detected

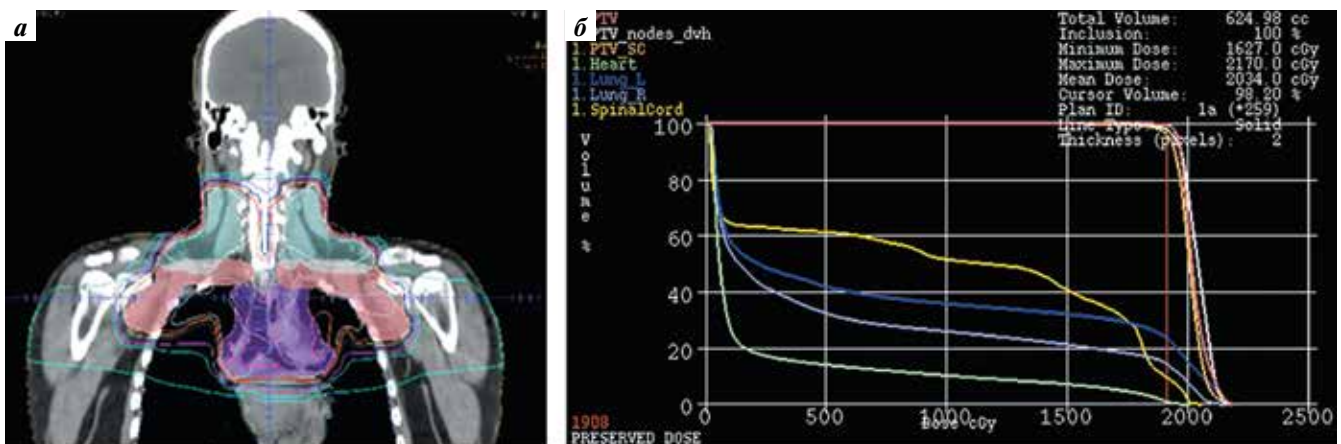


Рис. 3. Дозиметрический план 3D-конформной лучевой терапии, построенный для пациента с IIB стадией классической лимфомы Ходжкина: а — дозовое покрытие отдельных анатомических областей; б — гистограмма «доза—объем» для исходно вовлеченных медиастинальных (красная линия), шейных (белая линия) и надключичных (оранжевая линия) лимфатических узлов. Органы риска обозначены зеленой (сердце), синей (левое легкое), фиолетовой (правое легкое) и желтой (спинной мозг) линиями

Fig. 3. Dosimetric plan for 3D conformal radiotherapy in a male patient with classical Hodgkin's lymphoma, stage IIB: а — dose coverage of individual anatomical areas; б — dose volume histogram for initially involved mediastinal (red line), cervical (white line), and supraclavicular (orange line) lymph nodes. Organs at risk are indicated by the green (heart), blue (left lung), purple (right lung), and yellow (spinal cord) lines

Elekta Precise с энергией 6 МэВ полями сложной конфигурации с применением индивидуальных фиксирующих и формирующих устройств (рис. 3). Объем плановой

терапии выполнен полностью. Отмечались начальные явления лучевого эзофагита. На момент подготовки публикации длительность ПР составила 12,1 мес.

Анализ нежелательных явлений

Нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести, зарегистрированные в исследовании, представлены в табл. 3.

Миелотоксичность схемы N-AVD относительно ограничена. Случаев анемии и тромбоцитопении III–IV степеней тяжести не зарегистрировано. Почти у половины больных развилась нейтропения III–IV степеней — 12 (46,2 %). Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на разных этапах назначались 13 (50,0 %) больным. Эпизоды фебрильной нейтропении возникли в 3 (11,5 %) случаях. Пневмония, потребовавшая госпитализации и назначения внутривенных антибиотиков, возникла у 1 (3,8 %) пациента.

Из иоНЯ следует отметить 2 случая аутоиммунного тиреоидита. У пациента 19 лет после 5-го цикла N-AVD при выполнении контрольной электрокардиографии выявлена фибрилляция предсердий, брадиаритмический вариант. При детальном обследовании у этого пациента диагностирован манифестный гипотиреоз (повышение уровня тиреотропного гормона в 25 раз от верхней границы нормы и снижение свободного T4), соответствовавший НЯ III степени тяжести.

Нарушение ритма протекало без клинических проявлений, и к следующему курсу терапии синусовый ритм восстановился. У 2-й пациентки, 30 лет, гипотиреоз (II степень тяжести) дебютировал с увеличения массы тела и отеков нижних конечностей. В обоих случаях начата заместительная терапия левотироксином натрия. Еще одним иоНЯ стал острый перикардит (выпот до 600 мл, повышение уровня NT-proBNP в 6 раз от верхней границы нормы), развившийся через 3 мес после последнего введения ниволумаба. Осложнение купировано при иммуносупрессивной терапии (преднизолон, ибупрофен + колхицин).

Обсуждение

Целесообразность использования схемы ABVD в качестве стандарта терапии поздних стадий кЛХ (IIbX–IV) с высоким IPS подвергается сомнению. Применение upfront ABVD с последующей эскалацией в случае положительных промежуточных результатов ПЭТ/КТ (ПЭТ-2) дает неудовлетворительные результаты. Так, в исследовании RATHL у пациентов с положительным ПЭТ-2-контролем после 2 циклов ABVD в результате интенсификации терапии с помощью эскалированного BEACOPP (escBEACOPP) 3-летняя ВБП

Таблица 3. Результаты анализа клинически значимых нежелательных явлений, связанных с проведением терапии ниволумабом + AVD, n (%)

Table 3. Analysis of clinically significant adverse events associated with nivolumab + AVD therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести III по СТCAE Severity III according to CTCAE	Степень тяжести IV по СТCAE Severity IV according to CTCAE	Всего (n = 26) Total (n = 26)
Гематологические Hematological			
Нейтропения Neutropenia	6 (23,1)	6 (23,1)	12 (46,2)
Негематологические Non-hematological			
Пневмония Pneumonia	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3 (11,5)	0	3 (11,5)
Клостридиальный колит Clostridial colitis	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Иммуноопосредованные Immune-mediated			
Гипотиреоз Hypothyroidism	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Острый перикардит Acute pericarditis	1 (3,8)	0	1 (3,8)

Примечание. СТCAE — Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений.

Note. CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events.

составила лишь 67,5 %, а в GITIL HD0607 – 60 % [26, 27]. В исследовании SWOG S0816 показано, что около трети пациентов с положительным статусом ПЭТ-2 после 2 циклов ABVD в итоге имели прогрессирование (5-летняя ВБП 66 %). Проблемой пациентов с положительным ПЭТ-2-контролем в этом исследовании также стал риск вторичных злокачественных новообразований (14 % случаев), что связывают с высокой потребностью реализации в последующем схем 2-й линии, высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК [28].

Другие результаты получаются, если терапия начинается с более интенсивных режимов, чем ABVD, а по результатам ПЭТ-2 предполагается деэскалация. Так, в исследовании LYSA AHL2011 в когорте пациентов, рандомизированных на ПЭТ-адаптированную терапию, большинство (87 %) были ПЭТ-2-отрицательны после первых 2 циклов escBEACOPP и далее получили 4 менее интенсивных цикла ABVD. Оставшиеся 13 % ПЭТ-2-положительных пациентов получали еще 4 цикла escBEACOPP. При медиане наблюдения 67 мес частота вторичных злокачественных новообразований была практически идентичной в обеих когортах и составила 1 и 2 % соответственно [29]. Аналогичные данные приведены в исследовании HD21 GHSG, в котором при ПЭТ-2-отрицательных результатах в группе escBEACOPP проводилась консолидация 2 такими же циклами терапии. При медиане наблюдения 48 мес частота 2 злокачественных новообразований не превысила 2 % [13].

Напрямую сравнивать упомянутые результаты исследований невозможно ввиду разной популяции по возрасту и числу пациентов с высокими баллами по IPS, однако общая тенденция очевидна. Старт терапии с более интенсивных режимов обеспечивает лучшие показатели ВБП, чем при использовании ABVD. Результаты ПЭТ-2 в данной модели служат эффективным инструментом для принятия решений относительно возможности деинтенсификации терапии, что ассоциируется со снижением риска возникновения вторичных злокачественных новообразований.

Несомненно, текущий прогресс в лечении распространенных стадий КЛХ связан с включением в программы терапии иммуноконъюгата BV и ингибиторов иммунных контрольных точек ниволумаба и пембролизумаба [11, 16, 30–32].

Первые результаты применения схемы N-AVD получены в исследовании II фазы CheckMate 205, в котором набрана когорта из 51 пациента с ранее не леченной КЛХ [30]. Критерием включения были распространенные стадии заболевания (III–IV и IIB с факторами риска по GHSG), как и в нашем исследовании. Все пациенты получали 2 цикла монотерапии ниволумабом (4 введения каждые 14 дней) и 6 циклов N-AVD (суммарно 12 введений ниволумаба). Во всех случаях использовалась фиксированная доза 240 мг ниволумаба на 1 введение. Лучевая терапия не предполагалась. Медиана возраста больных на момент

начала терапии составила 37 (18–87) лет. Ответ оценен у 46 пациентов. По данным независимого оценочного комитета частота общего ответа составила 93 %, включая 74 % ПР. При минимальном сроке наблюдения 9,4 мес показатель 9-месячной ВБП составил 92 %, ОВ – 98 %. Гипотиреоз или тиреоидит (I–II степени тяжести) как проявление иоНЯ диагностирован в 18 % случаев, гипертиреоз – в 8 %. Самыми частыми неэндокринными иоНЯ были кожная сыпь (6 % случаев) и аутоиммунный гепатит (4 %). Нейтропения III–IV степеней имела место у 49 % больных, фебрильная нейтропения – у 10 %.

В нашем исследовании набрана сходная когорта из 26 пациентов с распространенными стадиями КЛХ по критериям GHSC с медианой возраста 34 (18–84) года. Частота достижения ПР составила 94 %. При медиане наблюдения около 12 мес показатель 1-летней ВБП составил 95,7 %; ОВ – 100 %. При анализе иоНЯ зарегистрировано 2 (7,7 %) случая гипотиреоза и 1 (3,8 %) – острого перикардита. Нейтропения III–IV степеней имела место у 12 (46,2 %) пациентов, фебрильная нейтропения – у 3 (11,5 %). В целом полученные результаты сходны с таковыми в соответствующей когорте исследования CheckMate 205. Однако следует принимать во внимание различия терапевтического дизайна исследований, делающих полученные результаты лишь условно сопоставимыми. В CheckMate 205 предусмотрено большее число введений ниволумаба – 16 (стадии IIB–IV) против 8 и 12 для стадий IIB и III–IV соответственно в нашей работе. Кроме того, использован разный дозовый режим введения ниволумаба (фиксированная доза 240 мг против 3 мг/кг). Помимо этого, в CheckMate 205 не предполагалась лучевая терапия, тогда как в нашем исследовании ее получила почти половина больных – 12 (48 %). Пациентам со IIB стадией мы облучали зоны первичного поражения, а при стадиях III–IV – резидуальные массы размерами $\geq 2,5$ см.

В рандомизированном исследовании III фазы SWOG S1826 ($n = 970$) также выполнено сравнение 6 циклов N-AVD и 6 циклов BV-AVD у пациентов с распространенными стадиями КЛХ [22]. Медиана возраста пациентов составила 27 (12–83) лет; 24 % больных были моложе 18 лет, 10 % – старше 60 лет. При медиане наблюдения 12,1 мес показатель 1-летней ВБП в группе N-AVD составил 94 % против 86 % для BV-AVD. При этом в группе N-AVD умерли 4 пациента, включая 3 в результате НЯ, против 11 случаев в группе BV-AVD, включая 7 смертей из-за НЯ. Более высокая частота осложнений со стороны щитовидной железы (гипотиреоз – 7 %, гипертиреоз – 3 %) зарегистрирована в группе N-AVD в сравнении с 1 % в группе BV-AVD. Частота периферической нейропатии, наоборот, была выше в группе BV-AVD (54 % против 28 %). Лучевую терапию получили <1 % пациентов.

Анализ результатов протоколов CheckMate 205, SWOG S1826 и нашего исследования реальной клини-

ческой практики показывает, что схема N-AVD вполне может стать новым стандартом терапии КЛХ как в педиатрической, так и во взрослой гематологии. Интеграция ниволумаба в терапию 1-й линии обеспечивает отличные результаты. Этот режим может быть безопасно назначен как подросткам 12–17 лет, так и лицам старше 60 лет. Однако нельзя сбрасывать со счетов риски аутоиммунной токсичности, включая долгосрочную дисфункцию щитовидной железы и вероятность развития значимой периферической нейропатии. Вопрос модификации лечения анти-PD1 моноклонального антитела на основе результатов промежуточного ПЭТ-2-контроля окончательно не решен. Как известно, при использовании ингибиторов контрольных точек приходится сталкиваться с ложноположительными результатами промежуточной ПЭТ (псевдопрогрессирование), которые иногда бывает трудно

интерпретировать, даже используя специально разработанные критерии LYRIC [25].

Заключение

- Предварительные результаты применения схемы N-AVD демонстрируют высокую эффективность при реализации в условиях реальной клинической практики (частота ПР – 94 %, 1-летняя ВБП – 96 %, ОВ – 100 %).
- Применение схемы N-AVD сопряжено с риском развития ряда иоНЯ, требующих соответствующего ориентирования и кооперации гематологов и смежных специалистов.
- Остается открытым вопрос целесообразности консолидирующей лучевой терапии пациентов, получающих N-AVD. Требуется набор дополнительных данных и более длительные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Клиническая онкогематология 2017;10(4):443–52. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
Demina E.A., Leont'eva A.A., Tumyan G.S. et al. First-line therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity of intensive EACOPP-14 program (N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2017;10(4):443–52. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
2. André M.P.E., Carde P., Viviani S. et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of four randomized trials. Cancer Med 2020;9(18):6565–75. DOI: 10.1002/cam4.3298
3. Schellong G., Pötter R., Brämswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German–Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German–Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol 1999;17(12):3736–44. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3736
4. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология 2014;7(2):184–91.
Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Rumyantsev A.G. Quality of life in adolescent and young adult Hodgkin's lymphoma survivors. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2014;7(2):184–91. (In Russ.).
5. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359(9323):2065–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9
6. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Опыт трансплантационных центров России, Украины и Республики Беларусь. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(1):22–31.
Zhukov N.V., Rumyantsev A.G., Uss A.L. et al. Efficiency and safety of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with an unfavorable Hodgkin's lymphoma. Experience gained at transplantation centers of Russia, Ukraine, and Belarus. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(1):22–31. (In Russ.).
7. Kusumoto S., Munakata W., Machida R. et al. Interim PET-guided ABVD or ABVD/escalated BEACOPP for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma (JCOG1305). Cancer Sci 2024;115(10):3384–93. DOI: 10.1111/cas.16281
8. Luminari S., Fossa A., Trotman J. et al. Long-term follow-up of the response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma trial. J Clin Oncol 2024;42(1):13–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01177
9. Kreissl S., Goergen H., Buehnen I. et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021;8(6):e398–409. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0
10. Rossi C., Manson G., Marouf A. et al. Classic Hodgkin lymphoma: the LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer 2024;213:115073. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115073
11. Schroers-Martin J.G., Advani R. When should we use it? The role of brentuximab vedotin in 2024. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2024;2024(1):511–6. DOI: 10.1182/hematology.2024000668
12. Ansell S.M., Radford J., Connors J.M. et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2022;387(4):310–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125
13. Borchmann P., Ferdinandus J., Schneider G. et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BEACOPP versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet 2024;404(10450):341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1
14. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H. et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. J Clin Oncol 2016;34(23):2690–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482

15. Du S., Liu J., Zhang Y. et al. PD-L1 peptides in cancer immunoimaging and immunotherapy. *J Control Release* 2025;378:1061–79. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.12.069
16. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). *Клиническая онкогематология* 2021;14(1):53–62. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
Sarzhevskii V.O., Demina E.A., Mochkin N.E. et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):53–62. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
17. Kuruvilla J., Ramchandren R., Santoro A. et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):512–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X
18. Allen P.B., Savas H., Evens A.M. et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;137(10):1318–26. DOI: 10.1182/blood.2020007400
19. Lynch R.C., Ujjani C.S., Poh C. et al. Concurrent pembrolizumab with AVD for untreated classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023;141(21):2576–86. DOI: 10.1182/blood.2022019254
20. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X
21. Ansell S.M., Brückelmann P.J., von Keudell G. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv* 2023;7(20):6266–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010334
22. Herrera A.F., LeBlanc M., Castellino S.M. et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2024;391(15):1379–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888
23. Hoppe R.T., Advani R.H., Ambinder R.F. et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 10.03.2025).
24. Bröckelmann P.J., Engert A. The GHSG approach to treating Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):256–65. DOI: 10.1007/s11899-015-0262-5
25. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
26. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374(25):2419–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093
27. Gallamini A., Tarella C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):454–62. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.2543
28. Stephens D.M., Li H., Schöder H. et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(15):1238–46. DOI: 10.1182/blood.2019000719
29. Casasnovas R.O., Bouabdallah R., Brice P. et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8
30. Ramchandren R., Domingo-Domènech E., Rueda A. et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):1997–2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315
31. Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Фалалеева Н.А. и др. Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):179–87. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187
Bogatyeva T.I., Afanasov A.O., Falaleeva N.A. et al. Nivolumab in a primary refractory Hodgkin's lymphoma patient with absolute lymphopenia prior to chemotherapy: literature review and a case report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):179–87. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187
32. Иванова Д.Д., Барях Е.А., Мингалимов М.А. и др. Ниволумаб-содержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы. *Онкогематология* 2024;19(4):52–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72
Ivanova D.D., Baryakh E.A., Mingalimov M.A. et al. Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):52–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность д.м.н. профессору Е.А. Деминой за ценные советы и экспертное мнение, которые помогли уточнить выводы и улучшить качество работы.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Doctor of Medical Sciences, Professor E.A. Demina for valuable advice and expert opinion, which helped to clarify the conclusions and improve the quality of the work.

Вклад авторов

М.А. Ульянова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

В.И. Воробьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;

С.В. Семочкин: анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

Ю.Н. Виноградова, В.В. Басманова, Р.Д. Бекоев, М.И. Ганзин, В.С. Гришко, Р.Р. Сабитова, Ц.Б. Цыренжабэ, О.С. Успенская, С.М. Алексеев: подготовка и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.A. Ulyanova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

V.I. Vorob'ev: concept and design development, data collection and processing, final article approval;

S.V. Semochkin: data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

Yu.N. Vinogradova, V.V. Basmanova, R.D. Bekoev, M.I. Ganzin, V.S. Grishko, R.R. Sabitova, Ts.B. Tsyrenzhabe, O.S. Uspenskaya, S.M. Alekseev: article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Ульянова / M.A. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0003-4977-1482>
В.И. Воробьев / V.I. Vorob'ev: <https://orcid.org/0000-0002-2692-8961>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
Ю.Н. Виноградова / Yu.N. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>
В.В. Басманова / V.V. Basmanova: <https://orcid.org/0009-0007-7309-3155>
Р.Д. Бекоев / R.D. Bekoev: <https://orcid.org/0009-0004-0539-830X>
М.И. Ганзин / M.I. Ganzin: <https://orcid.org/0009-0002-0150-5687>
В.С. Гришко / V.S. Grishko: <https://orcid.org/0009-0006-0048-6612>
Р.Р. Сабитова / R.R. Sabitova: <https://orcid.org/0000-0001-6595-6693>
Ц.Б. Цыренжабэ / Ts.B. Tsyrenzhabe: <https://orcid.org/0009-0006-6678-2318>
О.С. Успенская / O.S. Uspenskaya: <https://orcid.org/0009-0007-1773-3912>
С.М. Алексеев / S.M. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0001-7818-5429>

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. This study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на использование своих обезличенных данных в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent for using their data in anonymized form for scientific purposes.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

Поражения почек при хроническом лимфолейкозе

В.В. Черепанова¹, А.Д. Сайдов², З.Д. Михайлова²¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23;²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38» Минздрава Нижегородской области; Россия, 603000 Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22**Контакты:** Валентина Васильевна Черепанова cherepanova.v@inbox.ru

Хронический лимфолейкоз – самый частый вид лейкоза у взрослых. Поражение почек может быть диагностировано в дебюте заболевания или при его прогрессировании, рецидиве. В большинстве исследований поражение почек при этом заболевании верифицировано по результатам нефробиопсии. Результаты исследований последних десятилетий позволили определить широкий спектр поражений почек при лимфопролиферативных заболеваниях, включая лимфоидную инфильтрацию паренхимы органа, повреждение клубочков и канальцев, вызванное вырабатываемым В-клетками моноклональным белком (М-протеин), тромботическую микроангиопатию, усугубление коморбидной патологии, присоединившуюся инфекцию, паранеопластические реакции, синдром лизиса опухоли и токсическое поражение почек лекарственными средствами с повреждением клубочков, канальцев или сосудов почек.

В статье рассмотрены различные формы заболеваний почек, связанных с хроническим лимфолейкозом.

Ключевые слова: поражение почек при хроническом лимфолейкозе, моноклональная гаммапатия ренального значения, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, тромботическая микроангиопатия, амилоидоз, диагностика

Для цитирования: Черепанова В.В., Сайдов А.Д., Михайлова З.Д. Поражения почек при хроническом лимфолейкозе. Онкогематология 2025;20(3):39–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia

V.V. Cherepanova¹, A.D. Saydov², Z.D. Mikhaylova²¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Gagarina Prospekt, Nizhny Novgorod 603022, Russia;²City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod Ministry of Health; 22 Chernyshevskogo St., Nizhny Novgorod 603000, Russia**Contacts:** Valentina Vasil'evna Cherepanova cherepanova.v@inbox.ru

Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia in adults. Kidney damage can be diagnosed at the onset of the disease or during its progression, relapse. In most studies, kidney damage in this disease was verified by the results of biopsy. Studies of recent decades have identified a wide range of kidney lesions in chronic lymphocytic leukemia, including lymphoid infiltration of parenchyma, glomerular and tubular damage caused by a monoclonal protein (M-protein) produced by B cells, thrombotic microangiopathy, worsening of comorbid pathology, additional infection, paraneoplastic reactions, tumor lysis syndrome, and drug-induced toxic kidney injury with damage of glomeruli, tubules, or renal vessels.

In this article, we consider various forms of kidney disease associated with chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: kidney damage in chronic lymphocytic leukemia, monoclonal gammopathy of renal significance, nephrotic syndrome, tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease, glomerulopathy, acute kidney injury, thrombotic microangiopathy, amyloidosis, diagnostics

For citation: Cherepanova V.V., Saydov A.D., Mikhaylova Z.D. Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):39–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

Введение

Хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. населения в год и увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах — 69 лет [2]. В России ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. населения; медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [3, 4].

Хронический лимфоидный лейкоз — злокачественное гематологическое заболевание, связанное с клональной пролиферацией В-клеток [4]. Диагноз устанавливают при выявлении более 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови с учетом того, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Существует 2 системы стадирования ХЛЛ: одна предложена К. Rai (1975), вторая — J. Binet (1981).

Установление стадии ХЛЛ не требует проведения исследований, кроме осмотра (число зон поражения) и анализа крови (уровень гемоглобина, тромбоцитов). Обе классификации выделяют 3 группы больных с разным прогнозом. В рамках большого международного проекта ключевые маркеры прогноза были суммированы в виде международного прогностического индекса ХЛЛ: наличие del(17) и/или TP53; мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулина (Ig); уровень $\beta 2$ -микроглобулина; стадия; возраст пациентов. Каждому из этих показателей присвоен балл, отражающий отношение рисков прогрессирования и смерти [5]. Важными характеристиками клеток ХЛЛ являются наличие репертуара генов варибельной тяжелой цепи Ig (*IGHV*) и экспрессия стереотипных рецепторов В-клеток: фенотип CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺, CD79b⁺, CD20⁺, CD22⁺, sIg^{dim}, CD81^{dim}, CD160^{dim} [5, 6].

Заболевания почек при хроническом лимфолейкозе

Сведения литературы о частоте поражения почек при ХЛЛ и индолентных лимфомах очень разнятся. В работе, проведенной в клинике Мейо на большом клиническом материале (ретроспективный анализ данных 4024 пациентов с ХЛЛ), обнаружили, что у 7,5 % пациентов с ХЛЛ на момент постановки диагноза имелись заболевания почек [6].

При исследовании в клинике Мейо лишь 49 больным из 4024 проведена биопсия почки по поводу почечной недостаточности и нефротического синдрома (44 пациента с ХЛЛ и 5 пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ)), что составило 1,2 % всех обследованных [6]. Наиболее распространенные результаты биопсии: мембранопролиферативный гломерулонефрит ($n = 10$; 20 %), хроническая лимфоцитарная лейкемическая интерстициальная инфильтрация

как первичная этиология ($n = 6$; 12 %), тромботическая микроангиопатия ($n = 6$; 12 %) и болезнь минимальных изменений ($n = 5$; 10 %). В этом же исследовании отмечено, что острое повреждение почек (ОПП) развилось у 16 % пациентов с ХЛЛ в ходе наблюдения и было связано с пожилым возрастом, мужским полом и некоторыми характеристиками ХЛЛ (*IGHV* UM, CD49d⁺, CD38⁺, ZAP-70⁺, del17p⁻ или del11q⁻). Эти пациенты реже получали терапию аналогами пуриновых нуклеозидов и чаще — монотерапию алкилирующими препаратами. Авторы пришли к выводу, что заболевания почек при диагностике ХЛЛ или во время наблюдения значительно снижали общую выживаемость по сравнению с пациентами без заболевания почек [6].

Во Франции в 1989–2014 гг. проведено многоцентровое клиническое исследование, включавшее всех пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, которым была выполнена биопсия почки (3950 биопсий) [7]. Обнаружено, что только в 15 случаях отмечалось поражение почек, из которых основным проявлением был нефротический синдром (50 %). При биопсии у 11 пациентов наблюдалось нарушение функции почек, у 7 — нефротический синдром, у 6 — диспротеинемия, у 3 — криоглобулинемия. Патология почек выявила специфичный для ХЛЛ/ЛМЛ моноклональный инфильтрат в 10 биопсиях, гломерулопатию — в 9 (5 — мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, 2 — болезнь минимальных изменений, 1 — гломерулонефрит с организованными микротрубочковыми моноклональными Ig-отложениями, 1 — амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз)). У 5 пациентов наблюдались интерстициальные гранулемы, приписываемые ХЛЛ/ЛМЛ. После лечения гематологического заболевания улучшение функции почек наблюдалось у 7 из 11 пациентов, а ремиссия нефротического синдрома — у 5 из 7. В ходе последующего наблюдения систематически наблюдалось обострение заболевания почек при отсутствии благоприятного ответа на гематологическое лечение [7]. Результаты исследований также показали, что нефротический синдром выявляется у ~63 % пациентов в течение 6 мес после постановки диагноза ХЛЛ, а заболевание почек — у ~15 % пациентов в течение 1 года до и после постановки диагноза.

В 2018 г. исследователи из Франции по результатам 16-летнего наблюдения сообщили, что поражение почек встречается редко и оценивается в 1,2 % случаев у пациентов с ХЛЛ [8]. Методом обнаружения поражения была биопсия почек. Причина биопсии — ОПП или развитие нефротического синдрома.

J. Kowalewska и соавт. считают, что при лимфо-пролиферативных заболеваниях наиболее часто с вовлечением почек протекает ХЛЛ/ЛМЛ (40 %), а диффузная В-крупноклеточная и НК/Т-клеточная лимфомы — в 2 раза реже (20 %) [9].

При В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваниях имеет место секрция моноклонального Ig,

легких цепей Ig, криоглобулина с формированием депозитов в клубочковых структурах и канальцах [10]. Если депозиты состоят из моноклональных Ig, заболевание именуется болезнью моноклональных депозитов, если из моноклональных легких цепей — болезнью депозитов легких цепей, если из моноклональных депозитов из легких и тяжелых цепей — болезнью депозитов легких и тяжелых цепей, или болезнью Рэндалла [10, 11].

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой новую нозологическую группу в современной нефрологии и онкогематологии. Концепция МГРЗ, предложенная Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (МГ), подразумевает патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный Ig, что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни [12, 13]. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний [13].

Вырабатываемый моноклональный белок, называемый парапротеином или М-протеином, может обладать патологическими свойствами, которые реализуются различными путями, включая депозицию в органах и тканях, приводя к их повреждению. Клональные клетки могут продуцировать полноразмерную молекулу Ig или его часть (только легкую или тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией 2 изотипов легких цепей, 2 и более полноразмерных Ig. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на лимфоцитарную, лимфоплазмочитарную и плазмоклеточную [14].

Как указано в консенсусе гематологов и нефрологов России по ведению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов [10]. Нефротоксичный моноклональный Ig может вырабатываться как при низкой, так и при высокой опухолевой массе. Если имеют место основания для критериального диагноза злокачественной пролиферации клона В-клеточной линии дифференцировки и поражения почек, это говорит о том, что продуцируемый парапротеин нефротоксичен. Такие случаи не относят к МГРЗ, при формулировке диагноза на 1-е место ста-

вят гематологическую опухоль, а поражение почек считают осложнением. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и небольшого клона диагноз должен быть определен как МГРЗ с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфологическое исследование почечной ткани. Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и МГ 2019 г. понятие МГРЗ расширено по сравнению с 2012 г. [13]. В группу МГРЗ дополнительно включены такие В-клеточные/плазмоклеточные пролиферации, как тлеющая множественная миелома, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома) — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный Ig, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ [10]:

- AL-амилоидоз;
- амилоидоз тяжелых цепей;
- болезнь отложения легких цепей Ig;
- болезнь отложения тяжелых цепей Ig;
- болезнь отложения тяжелых и легких цепей Ig;
- пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных Ig;
- иммунотактоидный гломерулонефрит;
- моноклональный фибриллярный гломерулонефрит;
- кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с МГ;
- СЗ-гломерулопатия, ассоциированная с МГ;
- тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с МГ;
- криогломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типа;
- проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями;
- кристаллический гистиоцитоз;
- тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с МГ;
- (крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит;
- иные формы гломерулопатий, связь которых с МГ доказана, в том числе гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране, ассоциированный с МГ, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с МГ.

Заболевание почек, вызванное парапротеином, хорошо изучено при ХЛЛ и встречается в 2,5–60 % случаев [14].

Ряд ученых считают, что аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови может быть выявлено примерно у 30–40 % пациентов с ХЛЛ [15]. Последние данные свидетельствуют о значительной

корреляции аномального соотношения свободных легких цепей с исходом лечения пациентов с ХЛЛ. Моноклональный белок, секретируемый клоном В-клеток, может либо напрямую участвовать в патогенезе поражений, как в случаях фибриллярной гломерулопатии, иммунотактоидной нефропатии, AL-амилоидоза или криоглобулинемии I/II типа, либо косвенно в случаях мембранопролиферативного гломерулонефрита, не связанных с криоглобулинемией [15].

Нефропатия, вызванная отложениями легких цепей, также описана у пациентов с ХЛЛ [6]. Наиболее распространенным поражением клубочков у пациентов с ХЛЛ является мембранозная гломерулопатия. В большинстве исследований у пациентов наблюдалась парапротеинемия [6, 15]. В этой подгруппе также довольно часто встречалась мембранозная гломерулопатия, ассоциированная с криоглобулином [6]. В случаях фибриллярных и иммунотактоидных заболеваний клубочков, наблюдаемых при ХЛЛ, результаты световой микроскопии указывали на мембранозную гломерулопатию, при этом у многих пациентов в крови обнаруживался циркулирующий моноклональный белок. Также сообщалось о случаях мембранопролиферативного гломерулонефрита, проявляющихся как гломерулонефрит С3, что указывает на косвенное повреждение вследствие активации альтернативной системы комплемента [16].

Несмотря на относительную частоту этого вида лейкоза, публикации о поражении почек при ХЛЛ встречаются редко, так как нефробиопсии этим больным выполняются не рутинно, а лишь при появлении нефротического синдрома или неясной почечной недостаточности; в результате о механизмах почечного поражения при ХЛЛ известно мало.

К настоящему времени опубликованы данные о 6 случаях фокально-сегментарного гломерулосклероза, ассоциированного с ХЛЛ [17].

Системный амилоидоз связан с ХЛЛ. В крупном исследовании, проведенном в клинике Мейо, рассмотрены все случаи ХЛЛ и амилоидоза [18]. За 20 лет выявлено 33 пациента, у 61 % из которых был AL-амилоидоз, а у 39 % — амилоидоз, не связанный с AL (не-Ig-амилоидоз). Из 18 пациентов с AL-амилоидозом, у которых были доступны результаты типирования, у 4 был только клон ХЛЛ, а у остальных 14 — клон плазматических клеток и клон ХЛЛ. У 6 пациентов обнаружены как плазматические клетки, так и клон ХЛЛ, которые имели общую легкую цепь. Пациенты с амилоидозом, связанным с ХЛЛ, получали препараты, направленные на В-клетки и плазматические клетки. Медиана выживаемости пациентов с амилоидозом, связанным с ХЛЛ, составила 38,9 мес [18]. У 9 пациентов упомянутой группы выявлен амилоидоз, не связанный с AL. Среди них были в основном пациенты с транстиретиновой формой амилоидоза ($n = 7$), у 1 пациентки — амилоид инсулинового типа. Пациенты с не-AL-амилоидозом и ХЛЛ не получали лечения,

подавляющего пролиферацию клона плазматических клеток. Медиана общей выживаемости пациентов с не-AL-амилоидозом составила 61,4 мес, что намного выше, чем у пациентов с AL-амилоидозом и ХЛЛ [18]. Этим пациентам необходимы иммуноморфологическое исследование биоптата почки, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, а при подозрении на системный амилоидоз — также электрокардиография, эхокардиография/сцинтиграфия миокарда, исследование уровня NT-proBNP в крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия [18, 19].

По мнению ряда ученых, высокая распространенность аномального соотношения свободных легких цепей в сыворотке крови и увеличение числа свободных легких цепей в целом у пациентов с ХЛЛ заставляют сомневаться в том, что у части этих пациентов имеется недиагностированный AL-амилоидоз [13]. Как считается, поликлональные В-клетки взаимодействуют с микроокружением так же, как и опухолевые клетки, и сами могут быть активированы антигенной стимуляцией клона ХЛЛ. Это, в свою очередь, может передавать активирующие сигналы другим В- и Т-лимфоцитам. Возможно, что моноклональные свободные легкие цепи, полученные из опухоли, могут смешиваться с переменным числом свободных легких цепей сыворотки, вырабатываемых неклональными В-клетками в лимфогемопоетических тканях [16].

Острое повреждение почек у пациентов с лейкемией встречается часто. Этиология ОПП, возникающего при большинстве гематологических злокачественных новообразований, в том числе при ХЛЛ, разнообразна [19, 20]. Лимфоматозная инфильтрация почек может быть первичной, чаще — вторичной, является находкой почти в 50 % аутопсийного материала, клинически может проявляться ОПП [4, 21, 22].

По мнению R. Wanchoo и соавт., обезвоживание, сепсис и гипоперфузия, сердечная недостаточность, цирроз печени, прием таких лекарств, как диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также инфекции (вирусные и бактериальные), медикаментозная (нефротоксичные препараты) или химиотерапевтическая интоксикация могут привести к ОПП у пациентов с ХЛЛ [14].

Тромботическая микроангиопатия также зарегистрирована у пациентов с ХЛЛ. P. Strati и соавт. наблюдали 6 пациентов с ХЛЛ с тромботической микроангиопатией [6]. Четверо из шести пациентов имели ответ на лечение ХЛЛ, одному потребовалась трансплантация стволовых клеток, а у другого одновременно развился рак легких. У всех 6 пациентов наблюдались клинические проявления ОПП, протеинурия, гемолиз, анемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, наличие шизоцитов в периферическом мазке, а также низкий уровень гаптоглобина.

Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием ОПП и высокой летальностью, является синдром лизиса опухоли (СЛО).

Синдром лизиса опухоли — электролитные нарушения, наиболее распространенное неотложное состояние в онкологии, частота которого достигает 26 % при остром лимфобластном лейкозе высокой степени злокачественности [23]. СЛО возникает в результате быстрого высвобождения внутриклеточного содержимого бластных клеток в кровотоки спонтанно либо в ответ на противораковую терапию. Биохимически он характеризуется гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией и гипокальциемией. Критерии электролитных нарушений по Каиро—Бишопу: уровень калия 6 ммоль/л или 25 % увеличение от исходного уровня; уровень фосфора 4,5 мг/дл или 25 % увеличение от исходного уровня; снижение уровня кальция >25 % от исходного; уровень мочевой кислоты 8 мг/дл или 25 % увеличение от исходного уровня (в течение 3–7 дней после начала терапии). Критерии СЛО: лабораторные и не менее 1 из следующих клинических: уровень креатинина 1,5 верхней границы нормы; судороги; сердечная аритмия или внезапная смерть.

Патофизиология ОПП, вызванного СЛО, включает внутриканальцевую обструкцию и воспаление, вызванные выпадением кристаллов мочевой кислоты, фосфата кальция и/или ксантина [23–25]. Предшествующая дисфункция почек способствует выпадению кристаллов внутри канальцев. Рекомендации по профилактике СЛО включают увеличение объема жидкости во всех группах риска, применение аллопуринола в группах среднего и высокого риска и применение рекомбинантной уратоксидазы (расбуриказы) в группах высокого риска. Эффективность диуретиков и ощелачивания мочи спорна и варьирует [23, 24].

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии; сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

Токсичность, связанная с лечением. Стандартом лечения пациентов с ХЛЛ без сопутствующих заболеваний является химиоиммунотерапевтический режим, включающий аналог пурина флударабин в сочетании с циклофосфамидом и ритуксимабом [4]. Однако этот комбинированный режим остается токсичным для большинства пациентов с ХЛЛ из-за возраста и сопутствующих заболеваний, в частности повышенного риска инфекционных осложнений [5]. За последние несколько лет лечение ХЛЛ постепенно эволюционировало от схем, оказывающих значительное влияние на долгосрочные результаты и связанных с сопутствующей токсичностью, к использованию новых препа-

ратов, которые целенаправленно воздействуют на нарушенные сигнальные пути. Эти достижения стали возможны благодаря недавнему пониманию биологии ХЛЛ, роли микроокружения и сигнальных механизмов, которые обеспечивают выживание и размножение злокачественного клона ХЛЛ. К этим таргетным препаратам относятся моноклональное антитело обинутумаб, ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб и акалабрутиниб, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы иделалисиб и ингибитор BCL-2 венетоклакс [4, 5, 26]. Эти новые препараты демонстрируют беспрецедентную клиническую эффективность, особенно у пациентов с исторически низкими показателями ответа на лечение, например с заболеванием высокого риска (без мутаций *IGHV*). Поскольку эти препараты появились относительно недавно, важно изучить их потенциальное воздействие на почки.

Диагностика поражения почек при хроническом лимфолейкозе

С учетом клинических рекомендаций 2024 г. для постановки диагноза ХЛЛ требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитофлуориметрии, которое предпочтительнее выполнять по крови. Диагностические критерии ХЛЛ [4]:

- моноклональный В-клеточный лимфоцитоз >5000 клеток в 1 мкл крови;
- фенотип CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺, CD79b^{dim}, CD20^{dim}, CD22^{dim}, sIg^{dim}, CD81^{dim}, CD160^{dim};
- рестрикция легких цепей (κ либо λ);
- >30 % лимфоцитов в костном мозге.

Диагноз устанавливают при выявлении в крови >5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес.

При лейкозах и лимфомах в моче выявляется эритроцитурия и иногда, особенно на начальных стадиях поражения, макрогематурия. Почечная недостаточность развивается крайне редко [27]. При дисфункции канальцев могут быть ренальная глюкозурия, электролитные нарушения, ренальный тубулярный ацидоз, полный синдром Фанкони [11, 13].

Существующие лабораторные тесты, включая уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации и протеинурию, не имеют высокой диагностической и прогностической ценности [28]. В качестве новых биомаркеров для диагностики и мониторинга хронической болезни почек, сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек, ОПП, в том числе при химиотерапии, рассматривается повышение или снижение экспрессии отдельных микроРНК в почечной ткани или биологических жидкостях (в том числе в моче). Наиболее ценными стали данные о микроРНК-181a, содержание которой в экзосомах оказалось примерно в 200 раз ниже у пациентов с хронической болезнью почек, чем у здоровых людей. Описанная ранее

у пациентов с нефротическим синдромом и реципиентов почечного трансплантата микроРНК-181a предложена в качестве потенциального биомаркера для ранней диагностики хронической болезни почек [28]. В другом исследовании показано, что профиль экспрессии микроРНК различается в костном мозге и лимфатических узлах в зависимости от типа В-клеточной лимфомы [29].

Нефромегалия развивается не у всех пациентов с ХЛЛ. Она может поражать одну или обе почки и возникает в результате диффузной или узловой инфильтрации паренхимы лейкоэмическими клетками [14]. При этом почки увеличиваются в размере и определяются пальпаторно. При массивной инфильтрации может появляться боль в пояснице, а при ультразвуковом исследовании обнаруживаются увеличенные размеры почек [27]. Другие аномалии включают единичные или множественные узелки, а также клиновидные или географические области, которые после внутривенного введения контрастного вещества усиливаются в меньшей степени, чем прилегающая нормальная почечная паренхима.

Диагностика амилоидоза почек включает анализ мочи (альбинурия/протеинурия), биохимический анализ крови (уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), электрофорез белков сыворотки крови, ультразвуковое исследование почек и ультразвуковую доплерографию почечных артерий [30]. При подозрении на AL-амилоидоз необходима биопсия почки, слизистой оболочки прямой кишки, десны. Для выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Окончательный диагноз амилоидоза устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете. Для более точной диагностики амилоидоза также применяют метод окра-

шивания тирофлавином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида. При подозрении на AL-амилоидоз рекомендуют производить трепанобиопсию костного мозга. Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает его обязательное типирование, поскольку тип определяет терапевтическую тактику, иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей Ig, транстретина и $\beta 2$ -микроглобулина). В редких случаях целесообразно применение методов протеомного анализа амилоида [30].

Диагностика внепочечной обструкции осуществляется по ультразвуковому исследованию, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии [8].

Заболевания почек при диагностике лимфопролиферативных заболеваний (ХЛЛ) или во время наблюдения значительно снижали общую выживаемость по сравнению с пациентами без заболеваний почек [13].

Заключение

Поражение почек чаще диагностируют при В-клеточных лимфоидных опухолях, протекающих с секрецией моноклональных Ig и криоглобулина, в сравнении с другими онкогематологическими заболеваниями. При ХЛЛ поражение почек может быть связано с лимфоидной инфильтрацией, повреждением клубочков и канальцев, нарушениями электролитного баланса, повреждениями, связанными с присоединением инфекций, токсичностью лечения. Все это снижает общую выживаемость пациентов. Необходимы дальнейшие исследования особенностей нефропатий, связанных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей. Знание почечной токсичности ХЛЛ важно для гематологов и нефрологов в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006;107(1):265–76. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508
2. Dore G.M., Anderson W.F., Curtis R.E. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007;139(5):809–19. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
3. 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.).
4. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. 2024. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.).
5. Никитин Е.А. Диагностика хронического лимфолейкоза и мониторинг эффективности терапии. В кн.: Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с. Nikitin E.A. Diagnosis of chronic lymphocytic leukemia and monitoring of therapy effectiveness. In: Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment. Eds.: E.A. Nikitin,

- V.V. Ptushkin 2nd edn, revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 480 p.
6. Strati P, Nasr S.H., Leung N. et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica* 2015;100(9):1180–8. DOI: 10.3324/haematol.2015.128793
 7. Poitou-Verkinder A.L., Francois A., Drieux F. et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One* 2015;10(3):e0119156. DOI: 10.1371/journal.pone.0119156
 8. Vial R., Daniel L., Devos M. et al. [Chronic lymphoid leukemia and renal complication: report on 10 cases from Marseille over 16 years]. *Rev Med Interne* 2018;39(8):612–7. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.05.006
 9. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):896–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009
 10. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):10–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659
Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):10–22. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659
 11. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. *Клиническая онкогематология* 2015;8(4):390–6. DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389
Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of kidney lesions in malignant tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(4):390–6. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389
 12. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304
 13. Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–9. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4
 14. Wanchoo R., Bernabe Ramirez C., Barrientos J., Jhaveri K.D. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Kidney J* 2018;11(5):670–80. DOI: 10.1093/ckj/sfy026
 15. Mataschke J., Eisele L., Sellmann L. et al. Abnormal free light chain ratios are significantly associated with clinical progression in chronic lymphocytic leukemia: a new prognostic factor? *Blood* 2009;114(22):1237. DOI: 10.1182/blood.V114.22.1237.1237
 16. Chauvet S., Frémeaux-Bacchi V., Petitprez F. et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-737163
 17. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор. *Нефрология* 2016;20(6):101–10.
Anikonova L.I., Rysnianskiy V.Yu., Makar'eva E.Yu., Vorob'eva O.A. Focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia: case report and literature review. *Nefrologiya = Nephrology* 2016;20(6):101–10. (In Russ.).
 18. Kourelis T.V., Gertz M., Zent C. et al. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013;88(5):375–8. DOI: 10.1002/ajh.23413
 19. Lanore J.J., Brunet F., Pochard F. et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991;19(3):346–51. DOI: 10.1097/00003246-199103000-00011
 20. Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы). *Онкогематология* 2021;16(4):59–63. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63
Gromova E.G. Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63
 21. Monfared A., Orangpoor R.O., Fakheri T.F., Falahatkar S. Acute renal failure and bilateral kidney infiltration as the first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(1):50–3.
 22. Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) — случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации. *Нефрология и диализ* 2001;3(4):457–61.
Tkachenko N.Ya., Varyasin V.V., Zhukova M.E. et al. Renal involvement in disseminated non-Hodgkin's lymphoma (lymphosarcoma) — a case of renal failure due to bilateral lymphomatous infiltration. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2001;3(4):457–61. (In Russ.).
 23. Hochberg J., Cairo M.S. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93(1):9–13. DOI: 10.3324/haematol.12327
 24. Tosi P., Barosi G., Lazzaro C. et al. Consensus conference on management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93(12):1877–85. DOI: 10.3324/haematol.13290
 25. Cheson B.D., Heitner Enschede S., Cerri E. et al. Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents. *Oncologist* 2017;22(11):1283–91. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0055
 26. Nie G., Sun L., Zhang C. et al. Clinicopathological features and individualized treatment of kidney involvement in B-cell lymphoproliferative disorder. *Front Immunol* 2022;13:903315. DOI: 10.3389/fimmu.2022.903315
 27. Быкова О.Г., Ни А., Шуматова Т.А. и др. Клинический случай почечных проявлений в дебюте диффузной В-клеточной лимфомы у подростка. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2023;(2):94–7. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-94-97
Bykova O.G., Ni A., Shumatova T.A. et al. Clinical case of renal manifestations in the onset of diffuse large B-cell lymphoma in a teenager. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2023;(2):94–7. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-94-97
 28. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2019;91(6):131–6. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046
Aytbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(6):131–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046
 29. Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kovnev I.B. et al. MicroRNA expression profile in bone marrow and lymph nodes in B-cell lymphomas. *Int J Mol Sci* 2023;24(20):15082. DOI: 10.3390/ijms242015082
 30. Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия* 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2020;29(1):13–24. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24

Вклад авторов

В.В. Черепанова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, написание, редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

А.Д. Сайдов, З.Д. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.V. Cherepanova: concept and design development, data collection and processing, literature review, article writing and editing, final article approval;

A.D. Saydov, Z.D. Mikhaylova: concept and design development, data collection and processing, literature review, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Черепанова / V.V. Cherepanova: <https://orcid.org/0000-0002-7730-3988>

А.Д. Сайдов / A.D. Saydov: <https://orcid.org/0000-0001-9602-6245>

З.Д. Михайлова / Z.D. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме

А.С. Бузук¹, Е.В. Чернова¹, А.В. Колосков¹, В.Н. Марченко²

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Александра Сергеевна Бузук buzuk.sasha1105@gmail.com

Идиопатический гиперэозинофильный синдром характеризуется стойким повышением количества эозинофилов в сыворотке крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 нед и отсутствием каких-либо клинических и лабораторно-инструментальных данных, позволяющих предположить этиологию данного феномена. Не всегда удается подтвердить реактивный характер эозинофилии или выявить клональное заболевание.

В статье представлен клинический случай дифференциально-диагностического поиска причины гиперэозинофилии у пациента.

Ключевые слова: гиперэозинофильный синдром, клональная эозинофилия, молекулярно-генетическое исследование, реактивная эозинофилия

Для цитирования: Бузук А.С., Чернова Е.В., Колосков А.В., Марченко В.Н. Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме. Онкогематология 2025;20(3):47–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome

A.S. Buzuk¹, E.V. Chernova¹, A.V. Koloskov¹, V.N. Marchenko²

¹City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, 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

Contacts: Aleksandra Sergeevna Buzuk buzuk.sasha1105@gmail.com

Idiopathic hypereosinophilic syndrome is characterized by a persistent increase in serum eosinophil counts $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ for 4 weeks and the absence of any clinical, laboratory and instrumental data suggesting the etiology of this phenomenon. It is not always possible to confirm the reactive nature of eosinophilia or identify clonal disease.

The article presents a clinical case of differential diagnostic search for the cause of hypereosinophilia in a patient.

Keywords: hypereosinophilic syndrome, clonal eosinophilia, molecular genetic study, reactive eosinophilia

For citation: Buzuk A.S., Chernova E.V., Koloskov A.V., Marchenko V.N. Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):47–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Введение

Повышение количества эозинофилов в клиническом анализе крови — нередкое явление, однако специфичность данного лабораторного показателя относительно невысока и требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. В клинической практике можно выделить 2 группы эозинофилий: повышение количества эозинофилов $>0,6 \times 10^9/\text{л}$ называют эозинофилией, а повышение $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ — гиперэозинофилией [1].

Самыми частыми и распространенными причинами повышения количества эозинофилов являются аллергические реакции и инвазии гельминтами [2, 3]. Аллергические реакции имеют яркую клиническую картину и обычно не вызывают затруднений в постановке диагноза. Диагностический поиск, направленный на выявление тех или иных групп гельминтов, тоже, как правило, не сопровождается диагностическими трудностями. В связи с этим дифференциально-диагностический поиск других возможных причин

развития гиперэозинофилии начинается после исключения указанных патологических состояний. Известно достаточно большое число заболеваний, сопровождающихся повышением уровня эозинофилов. К ним относятся системные заболевания соединительной ткани, патология желудочно-кишечного тракта, системы крови, атопические расстройства [3, 4].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) является крайне редкой патологией, чаще всего поражает людей в возрасте 20–50 лет; по некоторым данным литературы средний возраст на момент постановки диагноза составил 57 лет [3, 5]. Клиническая картина варьирует в зависимости от поражаемого органа-мишени, так как, несмотря на отсутствие этиологического фактора развития гиперэозинофилии, наиболее опасными при данном состоянии являются возможные осложнения [6].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром является диагнозом исключения и диагностируется в тех случаях, когда установить причину развития гиперэозинофилии не удалось [3]. С учетом широкого диапазона дифференциально-диагностического поиска необходим комплексный подход к выявлению вторичных, потенциально излечимых причин гиперэозинофильного синдрома.

В статье описывается клинический случай пациентки с гиперэозинофилией.

Клинический случай

Пациентка А., 49 лет, 26.08.2024 госпитализирована в городскую клиническую больницу в связи с выявлением гиперэозинофилии на догоспитальном этапе: по данным клинического анализа крови от 22.08.2024 выявлен лейкоцитоз — $26,67 \times 10^9/\text{л}$; уровень эозинофилов 75 %; остальные показатели без особенностей.

Из анамнеза заболевания известно, что с начала июля 2024 г. пациентку периодически беспокоят боли умеренной интенсивности в тазобедренных суставах. Ранее за медицинской помощью она не обращалась.

На момент осмотра состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, обычной окраски, атопических проявлений не обнаружено. Видимые слизистые оболочки чистые. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены. При оценке дыхательной системы отклонений не обнаружено. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Живот при поверхностной и глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет.

Анамнез жизни: без особенностей. Со слов пациентки, хронических заболеваний нет. Гиперчувствительные реакции на ингаляционные (пыльца, бытовая пыль), пищевые (морепродукты, орехи, пищевые добавки), лекарственные аллергены отрицает. Семейный анамнез без особенностей. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает.

Результаты полного клинического анализа крови от 26.08.2024: уровень гемоглобина 130 г/л, эритроцитов $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов $55,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $46,4 \times 10^9/\text{л}$ (83 %), нейтрофилов $4,79 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $2,4 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 33 мм/ч.

Пациентка предъявляла жалобы на боли в области левого плечевого сустава, плеча и предплечья, в связи с чем на начальном этапе диагностики принято решение об исключении экстренной кардиальной патологии. Результаты анализа крови на тропонин I от 26.08.2024: 1177 нг/л. По данным электрокардиограммы от 26.08.2024 сведений об остром ишемическом процессе не получено. Высокая концентрация тропонина I расценена как вторичное проявление гиперэозинофилии. Показатели биохимического анализа крови от 26.08.2024: уровень аланинаминотрансферазы 18 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы 38 ЕД/л, С-реактивного белка 46 мг/л, лактатдегидрогеназы 650 Ед/л, ферритина 413,5 мкг/л.

На данном этапе также были исключены аллергические заболевания кожи, пищевые, лекарственные эозинофилии и гельминтозы.

На следующем этапе диагностического поиска были исключены аллергические заболевания дыхательной системы: аллергический ринит, бронхиальная астма, эозинофильная пневмония.

Для определения наличия поражения системы желудочно-кишечного тракта выполнены фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с биопсией от 02.09.2024. По данным биопсии сведений об эозинофильном поражении органов желудочно-кишечного тракта не получено. Также выполнена компьютерная томография органов брюшной полости от 02.09.2024: данных о наличии очаговых и инфильтративных изменений органов брюшной полости, забрюшинного пространства не получено.

Динамически продолжался контроль за сердечно-сосудистой системой с оценкой концентрации тропонина I. Контроль анализа крови на тропонин I от 28.08.2024: 1543 нг/л. Контроль электрокардиограммы от 28.08.2024: без значимых изменений по сравнению с 26.08.2024. Выполнена эхокардиография от 27.08.2024: локальных нарушений сократимости нет; фракция выброса левого желудочка — 57 %; признаков диастолической дисфункции не выявлено. Также в динамике проведена оценка данных компьютерной томографии органов грудной полости от 02.09.2024: компьютерно-томографическая картина интерстициального отека легких; двусторонний малый гидроторакс; малый гидроперикард. Данные изменения рассмотрены как вторичные проявления гиперэозинофильного синдрома.

Динамический контроль клинического анализа крови от 02.09.2024: уровень лейкоцитов $79,66 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $65,45 \times 10^9/\text{л}$ (82 %), нейтрофилов $8,25 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $4,34 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч. Контроль уровня тропонина I от 02.09.2024: 1871 нг/л.

Эозинофилия может наблюдаться при различных заболеваниях соединительной ткани, наиболее часто встречается при васкулите Чарджа—Стросса. Для подтверждения диагноза необходимо набрать ≥ 6 баллов по классификационным критериям, предложенным в 2022 г. Американской коллегией ревматологов и Европейским альянсом ассоциаций ревматологов.

Проведена электронейромиография для оценки множественного мононеврита от 03.09.2024: выявленные данные указывают на косвенные признаки негрубого поражения переднего спинномозгового корешка L4—5 слева с негрубыми дистальными дегенеративными изменениями. Обнаружены антитела к протеиназе-3. При критерильном подсчете получено 3 балла. Для подтверждения васкулита Чарджа—Стросса необходимо набрать минимум 6 баллов. Купирование болей в тазобедренных суставах и отсутствие каких-либо других проявлений суставного синдрома позволили исключить ревматологическую патологию на данном этапе диагностики.

Гематологическая патология включает 2 основных заболевания, сопровождающихся выраженным повышением количества эозинофилов в периферической крови: хронический эозинофильный лейкоз и ИГЭС, диагностируемый при исключении всех иных возможных причин эозинофилии.

Выполнено цитологическое исследование костного мозга: гранулоцитарный росток расширен за счет клеток эозинофильного ряда, увеличено количество незрелых эозинофилов — 47,8 %. Эритроидный росток сужен, нормобластический. Мегакарициты в достаточном количестве, 30 % — моноглобулярные и малые формы (рис. 1).

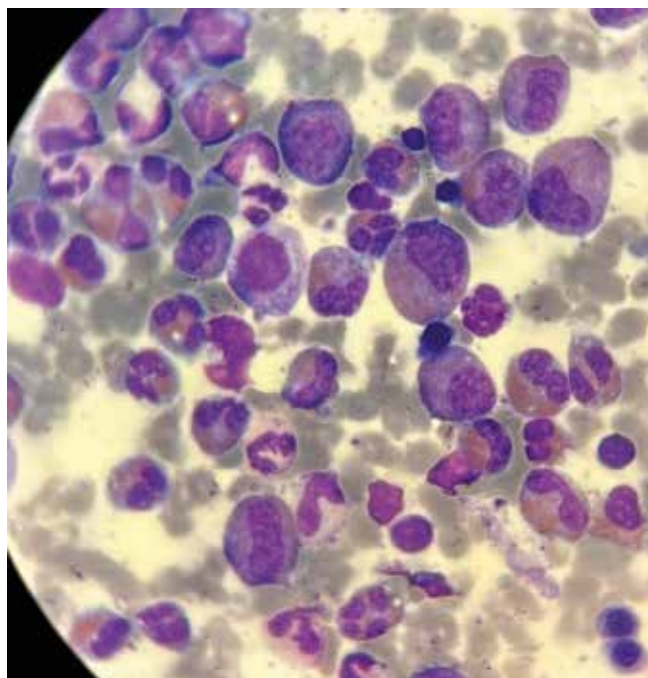


Рис. 1. Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга

Fig. 1. Cytological examination of bone marrow aspirate

С учетом того что для верификации диагноза хронического эозинофильного лейкоза по диагностическим критериям необходимо увеличение количества бластных клеток > 2 % в периферической крови и/или > 5 % в костном мозге, по данным миелограммы диагноз не подтверждался.

Для подтверждения или исключения наличия ИГЭС выполнены цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования с определением наличия мутаций в гене JAK2 (V617F), 12-м экзоне гена JAK2, транслокации BCR-ABL, ETV6/PDGFRB от 02.09.2024: генетических поломок и мутаций не обнаружено.

По данным гистологического исследования костного мозга миелоидная ткань распределена равномерно, занимает 65—75 % объема межбалочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение 15:1. Гранулоцитарный росток значительно расширен, сдвиг вправо, представлен преимущественно эозинофильными гранулоцитами. Эритроидный росток сужен, нормобластический, с очаговой тенденцией к мегалобластичности. Количество мегакарицитов неравномерно повышено. Гистологическая картина может соответствовать ИГЭС.

Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* костного мозга на PDGFRB, FGFR1, PDGFRA: получен отрицательный результат.

03.09.2024 пациентка пожаловалась на приступ удушья, расцененный как ангионевротический отек. Начата неотложная глюкокортикостероидная терапия: преднизолон 1 мг/кг перорально. Этиологический фактор аллергической реакции не установлен. На фоне терапии пациентка не предъявляла жалоб, отмечались динамическое уменьшение эозинофилии, снижение уровня тропонина I. Терапия продолжалась в течение госпитализации до выписки.

С учетом имеющихся данных 11.09.2024 на основании миелоцитарного сдвига в формуле клинического анализа крови, расширения гранулоцитарного ростка преимущественно за счет клеток эозинофильного ряда по данным гистологического и цитологического исследований костного мозга, а также исключения вторичных причин эозинофилии сформулирован диагноз: ИГЭС, миелопролиферативная форма.

Данный диагноз рассматривается как промежуточный. Принято решение о динамическом наблюдении. На момент выписки 16.09.2024 пациентка чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Данные клинического анализа крови: уровень лейкоцитов $39,01 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $25,68 \times 10^9/\text{л}$ (65,9 %), нейтрофилов $9,68 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $2,05 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч. Уровень тропонина I от 15.09.2024 — 67,99 нг/л.

Обсуждение

Впервые при описании ИГЭС выделено 3 признака, характерных для данного синдрома:

- 1) сохраняющаяся не менее 6 мес гиперэозинофилия периферической крови (количество эозинофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и ≥ 10 %);

- 2) изменения органов или их функций, связанные с эозинофилией;
- 3) отсутствие других причин эозинофилии.

Данные критерии были изложены в 1975 г. М. Chusid и соавт. и первоначально использовались для отбора случаев для ретроспективного обзора, а не определения заболевания [3]. В современном представлении о ИГЭС используется более короткий период 2–4 нед. Порог $1,5 \times 10^9/\text{л}$ также является произвольным: могут наблюдаться значительное поражение тканей и повреждение органов-мишеней с более низким количеством эозинофилов [2, 3, 6]. К отсутствию других причин эозинофилии, помимо реактивного характера, в первую очередь относят исключение клональных эозинофилий, подразделяющихся на 2 крупные группы. Первая группа представляет собой заболевания, при которых основным злокачественным клоном являются не эозинофилы, а другие клетки, например бластные. К данной группе относят хронический миелолейкоз, острый миелобластный лейкоз, системные заболевания тучных клеток [7, 8]. Во 2-й группе клональных эозинофилий основной патологический клон представлен эозинофилами. Для данных заболеваний требуются доказательства клональности и сопутствующей аномальной морфологии костного мозга.

В рассмотренном клиническом случае у пациентки имелась выраженная эозинофилия, что укладывается в один из критериев ИГЭС. В течение дифференциальной диагностики появилось клиническое проявление — ангионевротический отек, потребовавший экстренной терапии, что можно отнести к еще одному критерию ИГЭС.

Для исключения гематологических заболеваний выполнены цитологическое и цитогенетическое исследование костного мозга, молекулярно-генетическое исследование: гематологическая патология также исключена из возможных причин гиперэозинофилии. Однако доказать наличие патогенного клона эозинофилов довольно сложно [9]. Цитогенетическое исследование костного мозга и метод флуоресцентной гибридизации *in situ* не всегда информативны. Также в литературе начинает обсуждаться скрытая клональность эозинофилов, требующая активного молекулярно-генетического изучения клонального маркера [3].

Наряду с явными доказательствами клональности существует ряд косвенных признаков, указывающих на возможную клональную природу эозинофилий: дисплазия клеток крови и костного мозга, выраженный миелофиброз, низкая активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах, нормальный уровень цитокинов [10].

В ходе диагностического поиска исключены все очевидные причины гиперэозинофилии, заключительный клинический диагноз сформулирован как ИГЭС.

В свою очередь, данные гистологического исследования костного мозга позволили предположить миелопролиферативный вариант данного синдрома, диагностические критерии которого следующие [2]:

- исключены заболевания, сопровождающиеся реактивной эозинофилией;
- не подтверждена клональность;
- не повышено количество бластных клеток в крови и/или костном мозге;
- в трепанобиоптате — признаки миелопролиферативного процесса с эозинофилией: редукция жировой ткани; миелоидная гиперплазия с преобладанием эозинофильных форм, иногда незрелых, подавлением эритроидного и мегакариоцитарного ростков; наличие фиброза в ряде случаев;
- увеличены размеры селезенки, печени; лейкоцитоз, в особенности с миелоцитарным сдвигом, базофилия, моноцитоз; могут быть анемия, тромбоцитопения.

В данном случае принято решение сохранить в диагнозе миелопролиферативный вариант, чтобы подчеркнуть высокую вероятность скрытой клональности. С каждым годом доля случаев, в которых может быть идентифицирован клональный маркер, увеличивается, поэтому диагноз ИГЭС можно считать предварительным до тех пор, пока не будет установлена этиология эозинофилии [3].

Заключение

В представленном клиническом случае, несмотря на комплексный подход к диагностике, этиологический фактор гиперэозинофилии остался неизвестным. Это, в свою очередь, показывает, насколько непростой является дифференциальная диагностика данного лабораторного показателя. Признаки поражения различных органов и систем могут присутствовать в различных сочетаниях, а в ряде случаев клинической картины может не быть вообще [2]. Следует помнить, что нормализация эозинофилов в крови не всегда коррелирует с улучшением состояния внутренних органов, поэтому за такими пациентами необходимо продолжать тщательное динамическое наблюдение.

Благодаря возможности поставить предварительный диагноз ИГЭС можно продолжать динамическое наблюдение за пациентом для поиска окончательного диагноза. В данном клиническом случае, несмотря на установленный диагноз миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома, окончательная точка не ставится, так как предполагается, что данный вариант является пограничным состоянием и в дальнейшем, наиболее вероятно, будет в сдвиг в сторону клональности (развитие полноценного миелопролиферативного заболевания или переход в хронический эозинофильный лейкоз).

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

1. Kanuru S., Sapra A. Eosinophilia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
2. Ковригина А.М., Меликян А.И., Немченко И.С. и др. Миело-пролиферативные заболевания (МПЗ), протекающие с эозинофилией. Клинические рекомендации. М.: Национальное гематологическое общество, 2018.
Kovrigina A.M., Melikyan A.I., Nemchenko I.S. et al. Myeloproliferative diseases (MPD) associated with eosinophilia. Clinical guidelines. Moscow: Natsionalnoe gematologicheskoe obshchestvo, 2018. (In Russ.).
3. Shomali W., Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(5):946–68. DOI: 10.1002/ajh.27287
4. Klion A.D. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):47–54. DOI: 10.1182/hematology.2022000367
5. Ruan G.J., Smith C.J., Day C. et al. A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States. *Am J Hematol* 2020;95(10):E257–60. DOI: 10.1002/ajh.25906
6. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy* 2023;78(1):47–59. DOI: 10.1111/all.15544
7. Pulsoni A., Iacobelli S., Bernardi M. et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008;93(7):1025–32. DOI: 10.3324/haematol.11889
8. Matsushima T., Handa H., Yokohama A. et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003;101(9):3386–90. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0947
9. Lepretre S. Eosinophilia in leukemias: a probable leukemic clone. *Haematologica* 2022;87:785–6.
10. Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В. Клональные эозинофилии. *Клиническая онкогематология* 2009;2(1):1–10.
Mikhaylova N.B., Afanas'ev B.V. Clonal eosinophilia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(1):1–10. (In Russ.).

Вклад авторов

А.С. Бузук: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Е.В. Чернова: предоставление материалов, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Колосков, В.Н. Марченко: анализ данных литературы по теме статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Buzuk: research design development, analysis of literature data on the article topic, article writing;
E.V. Chernova: provision of materials, analysis of literature data on the article topic, article writing;
A.V. Koloskov, V.N. Marchenko: analysis of literature data on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Бузук / A.S. Buzuk: <https://orcid.org/0009-0009-8831-5675>
Е.В. Чернова / E.V. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>
А.В. Колосков / A.V. Koloskov: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>
В.Н. Марченко / V.N. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

Экспрессия белка с-MAF при множественной миеломе

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, М.В. Мельникова, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Онкоген *c-MAF*, расположенный в регионе 16q23.2, кодирует одноименный белок – транскрипционный фактор, роль которого продолжает изучаться. Учитывая активирующий эффект транскрипционного фактора *c-MAF* в усилении взаимодействия между опухолевой клеткой и стромой костного мозга, мы предположили, что экспрессия белка *c-MAF* будет чаще обнаружена у больных множественной миеломой (ММ) без плазмочитом.

Цель исследования – проанализировать характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включен 31 пациент (7 мужчин и 24 женщины) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–78 лет (медиана – 55 лет). Первая когорта включала 12 пациентов с *t*(14;16), вторая – 19 больных без этой транслокации. У 21 пациента в дебюте заболевания плазмочитомы не обнаружены, у 10 выявлялись костные или экстрамедуллярные плазмочитомы. Для детекции поражения костей применяли низкодозную компьютерную томографию тела. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (2014). Проведена положительная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя. Выполнено исследование CD138⁺-клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/МYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 (*amp*1q21) и множественных трисомий (MetaSystems, Германия). К цитогенетическим абберациям высокого риска относили *t*(14;16), *t*(4;14), *del*17p13, *amp*1q21. Всем пациентам проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к *c-MAF*. Гетерогенную или мономорфную ядерную реакцию более чем в 10 % плазматических клеток опухолевого субстрата расценивали как положительную экспрессию белка *c-MAF*.

Результаты. У 24 больных при цитогенетическом исследовании CD138⁺-клеток костного мозга выявлены абберации высокого риска, у 7 пациентов диагностирован стандартный цитогенетический риск. Экспрессия белка *c-MAF* выявлена у 29 % (6 из 21) больных без плазмочитом и у 70 % (7 из 10) больных с плазмочитомами. Экспрессия белка *c-MAF* строго коррелировала с наличием *t*(14;16). Если таковая отсутствовала, экспрессии белка *c-MAF* в костном мозге не отмечалось за исключением 1 случая. Таким образом, экспрессия белка *c-MAF* в костном мозге отмечена у 13 больных: у 12 с *t*(14;16) и у 1 с *double hit* миеломой (*del*17p13 и *t*(4;14)). Зависимости между экспрессией белка *c-MAF* и наличием/отсутствием плазмочитом не выявлено. При *t*(14;16) отмечено нехарактерное распределение больных по типу парапротеина (иммуноглобулины G, A, миелома BJ встречались с одинаковой частотой – 33,3 %). При ММ, протекающей с *t*(14;16), обнаружена тенденция к более частому выявлению плазматических клеток в периферической крови (29 %), у четверти больных отмечено поражение почек. Плазмочитомы выявлены у 50 % пациентов с *t*(14;16), у 25 % из них – экстрамедуллярные. У преобладающего большинства больных с *t*(14;16) зафиксирована III стадия по Международной системе стадирования (82 %).

Заключение. Экспрессия белка *c-MAF* строго коррелировала с присутствием *t*(14;16), вместе с тем корреляции с наличием/отсутствием плазмочитом выявить не удалось. ММ, протекающая с *t*(14;16), характеризуется агрессивным фенотипом. При *t*(14;16) отмечается тенденция к высокой частоте поражения почек, детекции экстрамедуллярных плазмочитом и плазматических клеток в периферической крови, диагностике на распространенных стадиях болезни.

Ключевые слова: множественная миелома, *t*(14;16), исследование CD138⁺-клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, онкоген *c-MAF*, белок *c-MAF*, плазмочитома, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Мельникова М.В. и др. Экспрессия белка *c-MAF* при множественной миеломе. Онкогематология 2025;20(3):52–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

c-MAF protein expression in multiple myeloma

M. V. Solov'eva, M. V. Solov'ev, M. V. Melnikova, A. M. Kovrigina, T. N. Obukhova, L. P. Mendeleva

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

Contacts: Maya Valer'evna Solov'eva solomaiia@yandex.ru

Background. The *c-MAF* oncogene, located in the 16q23.2 region, encodes the protein of the same name, a transcription factor whose role continues to be studied. Given the activating effect of the *c-MAF* transcription factor in enhancing the interaction between the tumor cell and the bone marrow stroma, we hypothesized that *c-MAF* protein expression would be more frequently detected in multiple myeloma (MM) patients without plasmacytomas.

Aim. To analyze the *c-MAF* protein expression pattern in bone marrow trephine biopsy specimens of patients with newly diagnosed MM with and without plasmacytomas.

Materials and methods. The retrospective single-center study included 31 patients (7 men and 24 women) with newly diagnosed MM aged 29 to 78 years (median – 55 years). The first cohort of patients included 12 patients with t(14;16), the second cohort – 19 patients without this translocation. In 21 patients, plasmacytomas were not detected at the disease onset, in 10 patients, bone or extramedullary plasmacytomas were detected. Low-dose body computed tomography was used to detect bone lesions. The diagnosis was established in accordance with the International Myeloma Working Group 2014 criteria. Positive immunomagnetic selection of CD138⁺ bone marrow cells was performed using a monoclonal antibody to CD138 (Miltenyi Biotec, Germany) according to the manufacturer's protocol. Fluorescent hybridization *in situ* of CD138⁺ cells was performed using DNA probes to detect translocations 14q32/IgH, 8q24/MYC, deletions 17p13/TP53, 13q14, 1p32, amplification of 1q21 (amp1q21) and multiple trisomies (MetaSystems, Germany). High-risk cytogenetic aberrations included t(14;16), t(4;14), del17p13, amp1q21. Immunohistochemical examination of bone marrow trephine biopsy specimens using *c-MAF* antibody was performed in all patients. A heterogeneous or monomorphic nuclear reaction in more than 10 % of the tumor plasma cells was considered as positive *c-MAF* protein expression.

Results. Cytogenetic examination of CD138⁺ bone marrow cells revealed high-risk aberrations in 24 patients, and standard risk cytogenetics was diagnosed in seven patients. *c-MAF* protein expression was detected in 29 % (6 of 21) of patients without plasmacytomas and in 70 % (7 of 10) of patients with plasmacytomas. *c-MAF* protein expression was strongly correlated with t(14;16) presence. In cases where it was absent, *c-MAF* protein expression in bone marrow was not observed, with the exception of one case. Thus, *c-MAF* protein expression in bone marrow was noted in 13 patients – twelve with t(14;16) and one patient with double hit myeloma (del17p13 and t(4;14)). No relationship was found between *c-MAF* protein expression and the presence/absence of plasmacytomas. In the presence of t(14;16), an atypical distribution of patients by paraprotein type was noted (immunoglobulins G, A, BJ myeloma occurred with the same frequency – 33.3 %). In MM with t(14;16), a tendency to more frequent detection of plasma cells in the peripheral blood was found (29 %); a quarter of patients had kidney damage. Plasmacytomas were detected in 50 % of patients with t(14;16), and in 25 % of them – extramedullary. Most patients with t(14;16) had stage III according to International Staging System (82 %).

Conclusion. The expression of *c-MAF* protein strongly correlated with t(14;16) presence, however, no correlation with the presence/absence of plasmacytomas could be found. MM with t(14;16) is characterized by an aggressive phenotype. In the presence of t(14;16), there is a tendency towards a high frequency of kidney damage, detection of extramedullary plasmacytomas and plasma cells in the peripheral blood, and diagnosis at advanced stages of the disease.

Keywords: multiple myeloma, t(14;16), fluorescent hybridization *in situ* of CD138⁺ cells, *c-MAF* oncogene, *c-MAF* protein, plasmacytoma, immunohistochemical study

For citation: Solov'eva M.V., Solov'ev M.V., Melnikova M.V. et al. *c-MAF* protein expression in multiple myeloma. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025;20(3):52–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

Введение

В последние десятилетия во всем мире наблюдаются значительные успехи в терапии множественной миеломы (ММ) благодаря внедрению инновационных препаратов с биологическим механизмом действия и высокодозным методикам, включающим проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1]. Тем не менее результаты лечения подгруппы пациентов с факторами высокого риска остаются неудовлетворительными. Общая выживаемость пациентов с миеломой высокого риска – кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток не превышает 3 лет [2]. Понятие миеломы высокого риска является многогранным, так как включает определенный спектр цитогенетических aberrаций, наличие экстрамедуллярных плазмочитом, повышение активности лактатдегидро-

геназы и появление плазматических клеток в периферической крови [3, 4].

По мере накопления знаний список факторов неблагоприятного прогноза пополняется и модифицируется. Как известно, в пересмотренную Международную систему стадирования (Revised International Staging System, R-ISS) в 2015 г. включены 3 цитогенетические aberrации высокого риска: del17p, t(4;14) и t(14;16) [5]. В системе стратификации риска клин-ки Мейо m-SMART t(14;16) также рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [6]. Тем не менее прогностическая роль t(14;16) при ММ продолжает изучаться [7, 8]. В Международную систему стадирования 2-го пересмотра (Second Revision of the International Staging System, R2-ISS) в 2022 г. эта транслокация не вошла [9]. В модели расчета риска Франкоязычной группы по ММ, опубликованной в 2019 г., показали

статистическую значимость другие аномалии высокого риска (del17p13, t(4;14), амплификация 1q21, del1p32), но не t(14;16) [10].

Транслокации, вовлекающие гены тяжелой цепи иммуноглобулина, находящиеся на хромосоме 14, определяются более чем в 60 % случаев при ММ и могут быть разделены на 3 категории [11]. Первая включает ММ с t(11;14), при этом задействованы циклины D1 (*CCND1*) и D3 (*CCND3*) — участники регуляции клеточного цикла. Вторая категория — ММ с t(4;14), ассоциированная с рецептором фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*) и доменом ММ SET (*MMSET* или онкоген *NSD2*). Третья категория — MAF-миелома — включает t(14;16) и t(14;20), связанные с *c-MAF* и *MAFB* соответственно.

Отсутствие единого мнения относительно прогностического значения t(14;16) при ММ обусловлено прежде всего частотой встречаемости этой аберрации. Транслокация с вовлечением локуса гена тяжелых цепей иммуноглобулинов и онкогена *c-MAF* является редким событием: <5 % случаев впервые диагностированной ММ [12, 13]. Такая распространенность аномалии исключает возможность долгосрочного наблюдения за большой выборкой пациентов с t(14;16), лечение которых осуществлялось бы единообразно. Кроме того, известен факт ассоциации этой транслокации с большим числом генетических мутаций при анализе профиля экспрессии генов, мутационным профилем APOBEC, одновременным наличием других цитогенетических аномалий высокого риска [14, 15]. Соответственно, анализ влияния изолированной t(14;16) на прогноз ММ — еще более сложная задача. В исследовании французской группы представлены данные 5141 пациента с впервые диагностированной ММ [16]. Искомая транслокация обнаружена у 169 (3,3 %) больных, только 30 из них были с изолированной t(14;16) (т.е. без аномалий хромосомы 1 и del17p13), а в анализ выживаемости удалось включить лишь 13 пациентов. Очевидно, что результаты, основанные на столь малой выборке, не могут обладать высокой степенью доказательности.

Онкоген *c-MAF*, расположенный в регионе 16q23.2, кодирует одноименный белок — транскрипционный фактор. Патогенетическая роль этого гена продолжает исследоваться. Запуская транскрипцию критических генов (*CCND2*, *ITGB7*, *CCR1*, *ARK5*), *c-MAF* способствует прогрессированию ММ, пролиферации, выживанию клеток и химиорезистентности [17, 18]. Влияние онкогена *c-MAF* на взаимодействие между опухолевой клеткой и стромой костного мозга осуществляется следующим образом. Ген *c-MAF* повышает экспрессию молекулы адгезии интегрин $\beta 7$, который вступает в комплекс с другим интегрином — αE . Эти интегрины присутствуют на опухолевой плазматической клетке. Комплекс интегринов взаимодействует с E-кадгеринами, находящимися на поверхности стромальной клетки. В результате этого повышается выработка фактора роста эндотелия сосудов, активируется

неоангиогенез — ключевой фактор опухолевого роста [19].

По опубликованным данным, экспрессия белка *c-MAF* методом иммуногистохимии отмечена у 30,5 % больных ММ [20]. Однако при анализе экспрессии белка у больных ММ с плазмочитомами, проведенном нами ранее, экспрессия белка *c-MAF* в костном мозге отмечена в единичных случаях [21]. Учитывая участие транскрипционного фактора *c-MAF* в усилении взаимодействия между опухолевой клеткой и стромой костного мозга, мы предположили, что экспрессия белка *c-MAF* будет чаще определяться у больных ММ без плазмочитом. Для проверки гипотезы мы проанализировали характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Цель исследования — проанализировать характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включен 31 пациент (7 мужчин и 24 женщины) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–78 лет (медиана — 55 лет). Первая когорта больных включала 12 пациентов с t(14;16), трепанобиоптаты костного мозга которых находились на хранении в патолого-анатомическом отделении НМИЦ гематологии (г. Москва) с 2012 по 2023 г.; вторая когорта — 19 больных без этой транслокации.

Всем пациентам проводили полный спектр лабораторно-инструментальных методов исследования, необходимых для диагностики ММ. У 21 пациента в дебюте заболевания плазмочитомы не обнаружены, у 10 больных выявлялись костные или экстрамедуллярные новообразования. Для детекции поражения костей применяли низкодозную компьютерную томографию тела. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (2014). Проведена положительная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя. Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* CD138⁺-клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 (amp1q21) и множественных трисомий (MetaSystems, Германия). К цитогенетическим аберрациям высокого риска относили t(14;16), t(4;14), del17p13, amp1q21. Всем пациентам проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к *c-MAF*. Гетерогенную или мономорфную ядерную реакцию более чем в 10 % плазматических клеток опухолевого субстрата расценивали как положительную экспрессию белка *c-MAF*.

Результаты

У 24 больных при цитогенетическом исследовании CD138⁺-клеток костного мозга выявлены аберрации высокого риска, у 7 пациентов диагностирован стандартный цитогенетический риск. У 12 больных определена t(14;16), изолированно — в 3 случаях; в сочетании с 1 или 2 другими аномалиями высокого риска — в 9 наблюдениях. У 9 больных выявлена t(4;14): изолированно — у 3, в сочетании с amp1q21 — у 3, с del17p13 — в 2 случаях, одновременно с amp1q21 и del17p13 — в 1 (triple hit вариант). Изолированная del17p13 отмечалась у 1 больного, del17p13 в сочетании с amp1q21 — у 2.

Распределение 12 больных с t(14;16) в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных цитогенетических аномалий высокого риска представлено на рис. 1. Только в четверти случаев отмечается изолированная t(14;16), во всех остальных наблюдениях (75 %) встречаются сочетания 2 или 3 цитогенетических аберраций. Все случаи double hit миеломы в группе с t(14;16) обусловлены сочетанием с амплификацией 1q21.

Мы целенаправленно включили в исследование 12 пациентов с t(14;16) для уточнения частоты и характера экспрессии белка c-MAF в костном мозге этих больных.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Мы проанализировали некоторые параметры в 2 когортах больных — с t(14;16) и без нее.

При t(14;16) обращает на себя внимание нехарактерное распределение больных по типу парапротеина. Если в общей популяции больных ММ наиболее часто встречалась секрция парапротеина G (более 60 % случаев), то в выборке пациентов с t(14;16) моноклональный белок типа G встретился в 33,3 % наблюдений. Чаше, чем в популяции, встречалась секрция парапротеина A (33,3 %) и белка BJ (33,3 %).

Также к особенностям миеломы, протекающей с t(14;16), следует отнести тенденцию к более частому выявлению плазматических клеток в периферической

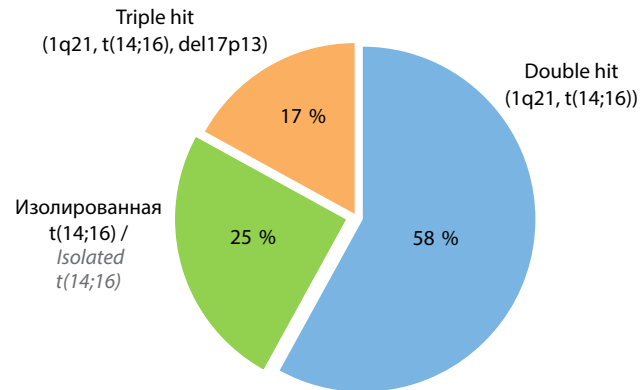


Рис. 1. Частота встречаемости изолированной t(14;16) и сочетания t(14;16) с другими генетическими нарушениями высокого риска
Fig. 1. Frequency of isolated t(14;16) and combination of t(14;16) with other high-risk genetic aberrations

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой
Table 1. Characteristics of patients with multiple myeloma

Клинико-лабораторные параметры Clinical and laboratory parameters	t(14;16) (n = 12)	Без t(14;16) (n = 19) Without t(14;16) (n = 19)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	61 (29–78)	52 (40–63)
Пол (мужской/женский), n Gender (male/female), n	3/9	4/15
Тип секрции парапротеина, n (%): Type of paraprotein secretion, n (%):		
G	4 (33,3)	12 (63)
A	4 (33,3)	4 (21)
BJ	4 (33,3)	2 (11)
D	—	1 (5)
Тип вовлеченной легкой цепи, n (%): Type of light chain involved, n (%):		
κ	5 (42)	11 (58)
λ	7 (58)	8 (42)
Гиперкальциемия, % Hypercalcemia, %	18	16
Тромбоцитопения, % Thrombocytopenia, %	36	47
Концентрация креатинина >177 мкмоль/л, % Creatinine concentration >177 μmol/L, %	25	16
Плазматические клетки в периферической крови, % Plasma cells in peripheral blood, %	29	16
Медиана содержания лактат-дегидрогеназы (диапазон), г/л Median lactate dehydrogenase content (range), g/L	257 (95–584)	213 (141–368)
Медиана процента плазматических клеток в миелограмме (диапазон) Median percentage of plasma cells in myelogram (range)	18 (10–48)	32 (5–72)
Вид плазмочитом: Plasmacytomas type:	6 (50 %)	4 (21 %)
костные bone	3	3
экстрамедуллярные extramedullary	1	—
костные + экстрамедуллярные bone + extramedullary	2	1
Стадия по Международной системе стадирования, %: Stage according to International Staging System, %:		
I	0	31
II	18	53
III	82	16
Стадия по D-S, %: D-S stage, %:		
IA, IB	—	16
IIA	8	16
IIIA	67	58
IIIB	25	10

крови (29 % против 16 %). У четверти больных с t(14;16) отмечено поражение почек в дебюте заболевания. Плазмцитомы выявлены у 50 % пациентов с t(14;16), при этом у 25 % из них отмечен редкий тип поражения — экстрамедуллярный. Обращает на себя внимание, что у преобладающего большинства больных с t(14;16) зафиксирована III стадия по ISS (82 %).

У 31 пациента, включенного в исследование, проводилось иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к с-MAF.

Экспрессия белка с-MAF выявлена у 29 % (6 из 21) больных без плазмцитом и у 70 % (7 из 10) с плазмцитомой. Экспрессия белка с-MAF строго коррелировала с наличием t(14;16). Если таковая отсутствовала, экспрессии белка с-MAF в костном мозге не отмечалось за исключением 1 случая. Таким образом, экспрессия белка с-MAF в костном мозге отмечена у 13 больных из 31: у 12 с t(14;16) и у 1 с double hit миеломой (del17p13 и t(4;14)). У 6 пациентов отмечалась гетерогенная ядерная, у 7 — мономорфная ядерная реакция. Зависимости между экспрессией белка с-MAF и наличием/отсутствием плазмцитом не выявлено.

Варианты экспрессии белка с-MAF в костном мозге больных ММ представлены на рис. 2.

Обсуждение

Транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и гипердиплоидия, как известно,

являются первичными генетическими событиями и сохраняются в клетках на всем протяжении заболевания. Принято считать, что им присуща иницирующая роль в трансформации плазматической клетки в опухолевую [22]. В случае переноса генетического материала с хромосомы 14 на хромосому 16 происходит гиперэкспрессия гена и одноименного онкогенного фактора — белка с-MAF, который встраивает свою программу транскрипции в каждую клетку опухоли для всех последующих клеточных делений. Интересные данные получены относительно t(14;16) и мутационного профиля АРОВЕС с повышением активности 2 ферментов — АРОВЕС3А и АРОВЕС3В [15]. Предполагается, что эти ферменты способствуют генетической нестабильности опухоли, что приводит к формированию агрессивных форм болезни. Важно, что наибольшая частота 3 и 4 цитогенетических aberrаций высокого риска, одновременно определяемых в дебюте, характерна именно для ММ, протекающей с t(14;16). Кроме того, у этой подгруппы определяется множество дополнительных вторичных генетических изменений в рецидиве [14].

Понятия double и triple hit миеломы вошли не только в исследовательскую работу экспертов, занимающихся ММ, но и в рутинную клиническую практику. Сочетание 2 или 3 цитогенетических aberrаций высокого риска является крайне неблагоприятным фактором, сопряжено с ранними рецидивами и требует интенсификации лечения. В работе французских коллег более чем у 80 % больных с наличием t(14;16) определялись

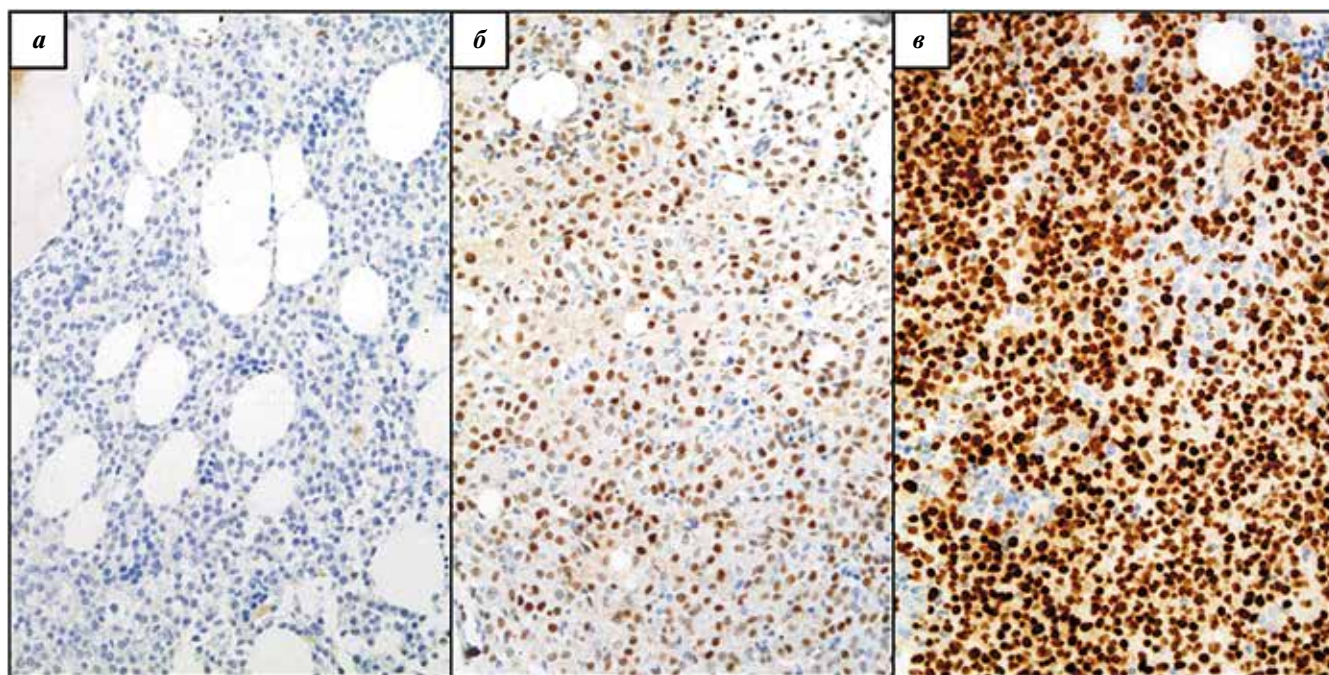


Рис. 2. Варианты экспрессии с-MAF при иммуногистохимическом исследовании (иммуноферментный метод, с-MAF, $\times 200$): а — отрицательная реакция: менее 10 % положительных клеток (ядерная реакция); б — гетерогенная ядерная реакция (65 % положительных клеток); в — интенсивная мономорфная ядерная реакция (90 % положительных клеток)

Fig. 2. c-MAF expression variants in immunohistochemical studies (Immunoassay, c-MAF, $\times 200$): а — negative reaction: less than 10 % positive cells (nuclear reaction); б — heterogeneous nuclear reaction (65 % positive cells); в — intense monomorphic nuclear reaction (90 % positive cells)

и другие цитогенетические aberrации высокого риска, в том числе 2 и более [16]. По данным нашего исследования, у 75 % пациентов с t(14;16) отмечены double и triple hit миеломы. Наиболее часто встречалась double hit миелома (58 %), при этом у всех больных 2-й aberrацией отмечена амплификация 1q21. Эти результаты согласуются с данными исследования K.D. Boyd и соавт., в котором частота сочетания t(14;16) с амплификацией 1q21 составила 67 % [12]. Это неудивительно: частота встречаемости данной амплификации в дебюте ММ высока и составляет более 40 % случаев [23]. В то же время, к примеру, del17p13 при диагностике болезни определяется у 8 % пациентов [24].

В 2024 г. в журнале Blood появилась публикация исследователей из Канады, Великобритании и США, посвященная прогностической роли t(14;16) при ММ [25]. Авторы настаивают на необходимости по-прежнему рассматривать эту aberrацию в качестве фактора высокого риска. Для надежного выяснения прогноза, особенно при редко встречающихся формах болезни, требуются крупные клинические исследования с контролируемым, а главное, однородным лечением, считают эксперты.

По данным литературы, общая клиническая картина ММ, протекающей с t(14;16), характеризуется агрессивным течением [25, 26]. В исследовании клиники Мейо показано, что у большей доли пациентов с t(14;16) наблюдались анемия, тромбоцитопения, поражение почек, отмечалось повышенное количество опухолевых клеток в костном мозге, чаще фиксировалась III стадия по ISS [27]. Также важным наблюдением различных исследовательских групп является высокая распространенность свободных легких цепей λ при ММ с t(14;16), что может обуславливать увеличение частоты поражения почек (около 25 %) [26, 28]. Кроме того, опубликованы результаты исследования, в которых отмечена высокая распространенность экстрамедуллярного поражения при ММ, протекающей с t(14;16) [8, 29, 30]. К экстрамедуллярному поражению относят не только плазмоцитомы, не ассоциированные с костной тканью, но и плазматические клетки, циркулирующие в периферической крови. Наши результаты согласуются с данными литературы. При МАФ-миеломе мы отмечаем тенденцию к увеличению частоты обнаружения плазматических клеток в крови, нехарактерному распределению больных по типу тяжелой цепи парапротеина, высокой частоте поражения почек (25 %). Свободные легкие цепи λ -типа выявлены в 58 % случаев. У половины больных отмечалось наличие плазмоцитом, при этом на долю экстрамедуллярных опухолей приходилось 25 %, что является крайне высоким показателем (в общей популяции больных ММ частота экстрамедуллярного поражения составляет около 4 %). По данным настоящей работы III стадия по ISS фиксировалась очень часто — у 82 % пациентов ММ с t(14;16).

Известно, что при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломе, так же

как и при симптоматической ММ, частота обнаружения t(14;16) составляет 3–5 % [31]. Вопрос о влиянии транслокации на риск прогрессирования в симптоматическую ММ остается открытым, так как все исследования носят ограниченный характер ввиду низкой распространенности этого генетического нарушения и, соответственно, недостаточной статистической мощности данных.

Ранее мы изучали экспрессию белка c-MAF в субстрате костного мозга и плазмоцитом, однако изолированная экспрессия c-MAF (без сочетанной экспрессии с другими белками: NSD2 и CCND1) встречалась редко [21]. В работе G.Q. Wei и соавт. показано, что у 30,5 % больных ММ в субстрате костного мозга обнаруживалась экспрессия белка c-MAF [20]. Мы предположили, что наши результаты различаются с данными китайских коллег ввиду негетерогенной выборки больных: мы исследовали экспрессию белка только при ММ, осложненной плазмоцитомами. При этом, как известно, одной из биологических функций гена c-MAF является взаимодействие между опухолевой клеткой и стромальным микроокружением. Нами высказано предположение, что экспрессия гена c-MAF и его одноименного продукта может наблюдаться чаще в костном мозге больных ММ без плазмоцитом [32]. В связи с этим в настоящее исследование включен 21 (68 %) пациент, заболевание которых протекало только с остеодеструктивным процессом или без такового. Гипотеза не подтвердилась: зависимости между экспрессией c-MAF в костном мозге и наличием/отсутствием плазмоцитом обнаружить не удалось. Экспрессия белка c-MAF в костном мозге встречалась в 100 % случаев у пациентов с t(14;16), что подтверждает высокую чувствительность иммуногистохимического исследования в качестве способа уточнения группы риска больных ММ. Этот метод может быть актуальным для ситуаций, когда в результате пункции костного мозга выделено недостаточное количество CD138⁺-клеток, что не позволяет выполнить исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, или же нет технических возможностей для выполнения цитогенетического анализа в дебюте ММ. По данным Российского регистра, в условиях реальной клинической практики цитогенетическое исследование выполняется лишь 9 % больных впервые диагностированной ММ [33]. Таким образом, для уточнения группы риска ММ при невозможности выполнения анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* альтернативным и экономически целесообразным методом является иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Заключение

Экспрессия белка c-MAF строго коррелировала с присутствием t(14;16), но не зависела от наличия/отсутствия плазмоцитом. ММ, протекающая с t(14;16), характеризуется агрессивным клиническим течением:

в частности, у 82 % больных установлена III стадия по ISS. По данным настоящего исследования, при t(14;16) отмечается тенденция к более частому обна-

ружению плазматических клеток в крови, высокой частоте поражения почек, плазмцитом, особенно экстрамедуллярных.

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

1. Nakayama T., Hieshima K., Izawa D. et al. Cutting edge: profile of chemokine receptor expression on human plasma cells accounts for their efficient recruitment to target tissues. *J Immunol* 2003;170(3):1136–40. DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1136
2. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200
3. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5
4. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(9):1802–24. DOI: 10.1002/ajh.27422
5. 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
6. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):360–76. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019
7. Mina R., Joseph N.S., Gay F. et al. Clinical features and survival of multiple myeloma patients harboring t(14;16) in the era of novel agents. *Blood Cancer J* 2020;10(4):40. DOI: 10.1038/s41408-020-0307-4
8. Avet-Loiseau H., Malard F., Campion L. et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood* 2011;117(6):2009–11. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295105
9. D'agostino M., Cairns D.A., Lahuerta J.J. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3406–18. DOI: 10.1200/JCO.2021.02614
10. Perrot A., Lauwers-Cances V., Tournay E. et al. Development and validation of a cytogenetic prognostic index predicting survival in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1657–65. DOI: 10.1200/JCO.18.00776
11. Jiang Q., Mao H., He G., Mao X. Targeting the oncogenic transcription factor c-Maf for the treatment of multiple myeloma. *Cancer Lett* 2022;543:215791. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215791
12. Boyd K.D., Ross F.M., Chiecchio L. et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia* 2012;26(2):349–55. DOI: 10.1038/leu.2011.204
13. Ross F.M., Ibrahim A.H., Vilain-Holmes A. et al. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia* 2005;19(9):1634–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2403857
14. Croft J., Ellis S., Sherborne A.L. et al. Copy number evolution and its relationship with patient outcome—an analysis of 178 matched presentation-relapse tumor pairs from the Myeloma XI trial. *Leukemia* 2021;35(7):2043–53. DOI: 10.1038/s41375-020-01096-y
15. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A. et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun* 2015;6:6997. DOI: 10.1038/ncomms7997
16. Schavgoulidze A., Perrot A., Cazaubiel T. et al. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. *Blood Cancer J* 2023;13(1):160. DOI: 10.1038/s41408-023-00933-4
17. Suzuki A., Iida S., Kato-Uranishi M. et al. ARK5 is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma: ARK5 as a new molecular determinant of malignant multiple myeloma. *Oncogene* 2005;24(46):6936–44. DOI: 10.1038/sj.onc.1208844
18. Hurt E.M., Wiestner A., Rosenwald A. et al. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell* 2004;5(2):191–9. DOI: 10.1016/s1535-6108(04)00019-4
19. 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
20. Wei G.Q., Wang L., Yang H. 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
21. Mamaeva E., Firsova M., Solovov M. et al. PB1962: comparison of expression of NSD2, CYCLIn D1 and C-MAF by plasma cells in bone marrow and bone plasmacytoma in patients with plasma cell myeloma. *HemaSphere* 2022;6:1835–6. DOI: 10.1097/01.HS9.0000850684.49920.ad
22. 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
23. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):1–16. DOI: 10.3390/cancers13020256
24. Thakurta A., Ortiz M., Blecua 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
25. Mian H., Kaiser M., Fonseca R. Translocation t(14;16) in multiple myeloma: gangster or just part of the gang? *Blood Cancer J* 2024;14(1):7. DOI: 10.1038/s41408-024-00978-z
26. Goldman-Mazur S., Jurczyszyn A., Castillo J.J. et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2020;95(5):503–9. DOI: 10.1002/ajh.25758
27. 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
28. Greenberg A.J., Rajkumar S.V., Therneau T.M. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia* 2014;28(2):398–403. DOI: 10.1038/leu.2013.258
29. 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
30. Albarracin F., Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011;25(3):107–12. DOI: 10.1016/j.blre.2011.01.005

31. Rajkumar S.V., Gupta V., Fonseca R. et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(8):1738–44. DOI: 10.1038/leu.2013.86
32. Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. и др. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмцитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение. *Онкогематология* 2022;17(4):67–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80
Firsova M.V., Risinskaya N.V., Solov'ev 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
33. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Обухова Т.Н. и др. Цитогенетические нарушения у больных ММ по данным российского многоцентрового исследования. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):179.
Mendeleeva L.P., Solov'ev M.V., Obukhova T.N. et al. Cytogenetic abnormalities in patients with MM: Russian multicenter study data. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2020;65(S1):179. (In Russ.).

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайн исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;
М.В. Мельникова: проведение исследований, анализ данных;
А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.V. Solov'eva: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solov'ev: data analysis and interpretation, article writing;
M.V. Melnikova: conducting research, data analysis;
A.M. Kovrigina, T.N. Obukhova, L.P. Mendeleeva: concept development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Solov'eva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
М.В. Соловьев / M.V. Solov'ev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Мельникова / M.V. Melnikova: <https://orcid.org/0009-0003-1694-6861>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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 гематологии» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. The patients gave written informed consent.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Клинические и фармакогенетические факторы, определяющие исходы терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей

О.Д. Гурьева¹, Т.Т. Валиев¹⁻³, М.И. Савельева⁴, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Введение. Современные протоколы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются многокомпонентными, риск-адаптированными; центральное место в них занимает метотрексат (МТХ), вводимый в высоких дозах (1–5 г/м²). Благодаря этому препарату удалось достичь высоких показателей многолетней выживаемости детей с ОЛЛ. Прогнозирование эффективности проводимого лечения в целях дальнейшего повышения выживаемости с минимизацией токсических осложнений определяет актуальность фармакогенетических исследований для выявления предиктивных биомаркеров, реализуя принцип персонализированного подхода, что имеет существенное значение для развития современной практической медицины.

Цель исследования – определить предикторы исходов терапии ОЛЛ с использованием фармакогенетических биомаркеров и клинических данных.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ результатов лечения ОЛЛ у детей в рамках наблюдательного (когортного) одноцентрового исследования. В анализ включены 124 пациента с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по современным протоколам группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) с использованием высокодозного МТХ. Результаты терапии сопоставлены с генетическими полиморфизмами гена *ABCB1*, ответственного за выведение лекарственных веществ (в том числе МТХ). Для исследования полиморфизмов гена *ABCB1* использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; материал исследования – периферическая кровь. Статистический анализ влияния фармакогенетических биомаркеров проводили с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (США). Для формирования прогностических моделей применяли метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением при необходимости дополнительного построения ROC-кривых с последующим ROC-анализом. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически незначимыми.

Результаты. По результатам проведенного комплексного анализа эффективности и безопасности терапии высокодозным МТХ разработаны 3 статистически значимые ($p < 0,001$) прогностические модели с высокой чувствительностью, специфичностью и эффективностью ($>70\%$), демонстрирующие взаимосвязи клинических и генетических факторов, влияющих на неблагоприятные исходы терапии МТХ у детей с ОЛЛ, что подтверждает необходимость внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику.

Заключение. Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, необходимо внедрять в клиническую практику для дальнейшего повышения показателей выживаемости пациентов при одновременном снижении неблагоприятных последствий противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: полиморфизм гена *ABCB1*, метотрексат, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Варфоломеева С.Р. Клинические и фармакогенетические факторы, определяющие исходы терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей. Онкогематология 2025; 20(3):60–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Clinical and pharmacogenetics factors as therapeutic predictors in pediatric acute lymphoblastic leukemia

O.D. Gurieva¹, T.T. Valiev¹⁻³, M.I. Savelyeva⁴, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Background. Current protocols for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) are multicomponent, risk-adapted regimens in which high-dose (1–5 g/m²) methotrexate (MTX) is central. This drug has led to high long-term survival rates in children with ALL. Predicting the efficacy of the treatment given to further increase survival with minimization of toxic complications determines the relevance of pharmacogenetic studies to identify predictive biomarkers, implementing the personalized approach, which is essential for the development of modern practical medicine.

Aim. To identify predictors of ALL therapy outcomes using pharmacogenetic biomarkers and clinical data.

Materials and methods. A prospective analysis of pediatric ALL treatment outcomes was performed in a single-center observational (cohort) study. The analysis included 124 ALL patients who were treated according to the modern BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols with high-dose MTX. Treatment outcomes were compared with genetic polymorphisms of the *ABCB1* gene, which is responsible for drug clearance (including MTX). Real-time polymerase chain reaction was used to study *ABCB1* gene polymorphisms in peripheral blood. Statistical analysis of the influence of pharmacogenetic biomarkers was performed using SPSS Statistics 26.0 program (USA). To construct prognostic models, we used the method of logistic function construction by binary logistic regression with stepwise selection of factors and, if necessary, additional construction of ROC-curves with subsequent ROC-analysis. Differences were considered significant at $p < 0.05$; at $p \geq 0.05$, differences were considered unlikely and not statistically significant.

Results. According to the conducted complex analysis of high-dose MTX therapy efficacy and safety, 3 reliable ($p < 0.001$) prognostic models with high sensitivity, specificity, and efficiency ($> 70\%$) were developed, demonstrating interrelations of clinical and genetic factors influencing adverse outcomes of MTX therapy in children with ALL, which confirms the necessity of pharmacogenetic testing implementation in real clinical practice.

Conclusion. Determination of polymorphisms of genes involved in transport and metabolism of cytostatic drugs should be introduced into clinical practice in order to further increase patient survival rates while reducing adverse effects of antitumor treatment.

Keywords: *ABCB1* gene polymorphism, methotrexate, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Savelyeva M.I., Varfolomeeva S.R. Clinical and pharmacogenetics factors as therapeutic predictors in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3): 60–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Введение

Современные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в качестве факторов прогноза рассматривают возраст, инициальный лейкоцитоз, ответ на лечение на 8, 15 и 33-й дни терапии, цитогенетические характеристики опухолевого клона, а также уровень минимальной остаточной болезни. Подобный подход позволяет проводить оптимальное по интенсивности лечение, при котором 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) достигает 91 % [1].

Протокол терапии ОЛЛ — одна из самых сложных риск-адаптированных программ лечения онкогематологических заболеваний, включающая индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающую терапию [2]. Высокодозный метотрексат (> 1 г/м², HD-MTX), применяемый в фазе консолидации, является основным компонентом большинства существующих протоколов лечения ОЛЛ. Результаты исследо-

ваний показали, что различия в ответе на MTX играют существенную роль в прогнозе для пациентов с ОЛЛ [3, 4].

Управление частотой побочных лекарственных реакций, связанных с применением HD-MTX, до сих пор остается проблемой, а редукция доз или прекращение введения цитостатических препаратов по причине токсических осложнений способствует снижению общей эффективности терапии. Это связано с тем, что индивидуальная переносимость MTX различается и зависит от пола, этнической группы, а также генетических полиморфизмов транспортеров, метаболизирующих ферментов и мишеней, участвующих в клеточном пути MTX [5]. В связи с этим роль фармакогенетики в выявлении полиморфизмов генов-кандидатов для оптимизации терапевтических подходов весьма высока [6]. Согласно данным систематического обзора S.U. Rahmayanti и соавт., выявлен круг наиболее

изучаемых с 2021 по 2024 г. генов в отношении фармакокинетики МТХ: *MTHFR*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SLCO1B1* [7]. Полиморфизмы гена *ABCB1* рассмотрены в качестве предикторов эффективности терапии HD-MTX в данной статье.

Цель исследования — определить предикторы исходов терапии ОЛЛ с включением HD-MTX на основании анализа фармакогенетических биомаркеров и клинических данных.

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках наблюдательного (когортного) одноцентрового исследования. В исследование включены 124 ребенка с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам с использованием HD-MTX. Из них 106 (85,5 %) пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ получали обследование и лечение по программе ALL IC-BFM 2009 (дозировка МТХ 2 и 5 г/м² в фазе консолидации зависит от группы риска), 18 (14,5 %) больных с рецидивом ОЛЛ — по программе ALL-REZ BFM 2002 (дозировка МТХ 1 г/м²) в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Для исследования полиморфизмов гена *ABCB1* использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; материал исследования — периферическая кровь. Забор материала производили однократно независимо от сроков терапии МТХ. Частоты генотипов изученных полиморфных вариантов гена *ABCB1* в исследуемой популяции соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (*rs2032582* и *rs4148738*; $p < 0,05$) за исключением полиморфизмов *C3435T* *rs1045642*, *rs1128503*.

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Расчет объема выборки проводили по методу К.А. Отдельновой (исследование средней точности при статистической мощности 80 %). Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представляли в виде среднего арифметического (M) со стандартным отклонением ($\pm SD$) и 95 % доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении — в виде медианы с интерквартильным размахом ($Q_{25} - Q_{75}$). Межгрупповые различия оценивали при нормальном распределении с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. При парных сравнениях 3 и более групп между собой применяли поправку на множественность сравнений Бонферрони.

Для формирования математических прогностических моделей исходов терапии (1 — событие в целом (рецидив, прогрессирование, смерть), 2 — рецидив,

3 — смерть) применяли метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и дополнительным построением ROC-кривых с последующим ROC-анализом. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически незначимыми.

Результаты

На основании данных историй болезни и исследованных образцов периферической крови 124 пациентов установлено, что соотношение пациентов мужского ($n = 70$) и женского ($n = 54$) пола составило 1,2/1, медиана возраста — 7 лет. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ (67,7 %) по сравнению с Т-линейным (32,3 %). Группы риска ОЛЛ в исследуемой выборке распределялись следующим образом: группа среднего риска — 48,4 %, высокого риска — 44,4 %, стандартного риска — 7,2 %. В исследуемой популяции доминировали нежелательные реакции $\geq$ III степени в виде гематологической токсичности (87,9 %), орофарингеального мукозита (51,6 %), гепатотоксичности (46 %), инфекционных осложнений (34,6 %), нейротоксичности (7,2 %). Нефротоксичность проявлялась в виде нежелательных реакций I–II степеней (100 %).

Опубликованные нами ранее результаты проведенного ассоциативного анализа по оценке эффективности терапии МТХ у детей с ОЛЛ в зависимости от носительства полиморфизмов гена *ABCB1* свидетельствуют о необходимости проведения фармакогенетического тестирования в целях выявления носителей генотипов GG «дикий тип» *ABCB1* *rs2032582* и TT *ABCB1* *rs4148738* для определения группы пациентов с повышенным риском развития событий в отсроченном периоде [8]. На основании ранее представленных данных частотного и ассоциативного анализов эффективности и безопасности терапии HD-MTX нами разработаны 3 актуальные прогностические модели развития неблагоприятных исходов заболевания (событие, рецидив, смерть) при терапии ОЛЛ у детей в зависимости от различных генетических и клинических данных [9]. Все прогностические модели оказались статистически значимыми ($p < 0,001$), получены в результате пошагового отбора факторов методом исключения с получением логистической функции, включающей ряд предикторов, и описывались единым уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100 \%$$

где P — вероятность неблагоприятного исхода (событие, рецидив, смерть).

Прогностическая модель вероятности развития события включала 8 предикторов в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка,

которые составляют 61,4 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -5,2 - 1,82 \times X_{ABCB1 \text{ C3435T rs1045642_CC}} - 1,68 \times X_{ABCB1 \text{ rs1128503_CC}} + 4,99 \times X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}} + 1,46 \times X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GT}} + 4,515 \times X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2} + 1,11 \times X_{\text{мукозит_выраж}} + 0,97 \times X_{\text{инф_выраж}} + 1,63 \times X_{\text{нейротоксичность}} \quad (1)$$

где $X_{ABCB1 \text{ C3435T rs1045642_CC}}$ – генотип CC *ABCB1* C3435T rs1045642 (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1 \text{ rs1128503_CC}}$ – генотип CC *ABCB1* rs1128503 (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}}$ – генотип GG *ABCB1* rs2032582 (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GT}}$ – генотип GT *ABCB1* rs2032582 (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2}$ – дозировка MTX 1 г/м² (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{мукозит_выраж}}$ – выраженный мукозит (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{инф_выраж}}$ – наличие выраженной инфекции (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{нейротоксичность}}$ – наличие нейротоксичности (0 – отсутствие, 1 – наличие).

На основании значений коэффициентов регрессии, результата мультивариабельного анализа (табл. 1) и значения *p* такие предикторы, как генотип GG *ABCB1* rs2032582, дозировка MTX 1 г/м², наличие нейротоксичности, генотип GT *ABCB1* rs2032582, наличие выраженного орофарингеального мукозита и инфекционных осложнений, увеличивают вероятность развития события в отдаленном периоде, а генотип CC *ABCB1*

C3435T rs1045642 – уменьшает вероятность развития события (рис. 1).

Чувствительность разработанной модели (1) составила 88,6 % (31 верный прогноз из 35 случаев события),

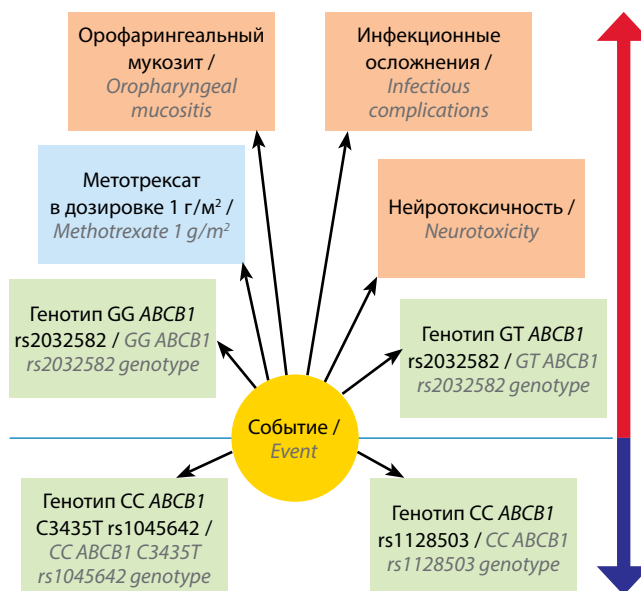


Рис. 1. Схематическое изображение прогностической модели развития события в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 1. Schematic representation of the prognostic model of event development depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia receiving methotrexate therapy

Таблица 1. Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития события при остром лимфобластном лейкозе

Table 1. Estimation of the association of model (1) predictors with the odds of event in acute lymphoblastic leukemia

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	<i>p</i>	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	<i>p</i>
<i>ABCB1</i> C3435T rs1045642_CC	0,84 (0,35–2,03)	0,697	0,16 (0,033–0,79)	0,025*
<i>ABCB1</i> rs1128503_CC	1,84 (0,82–4,1)	0,138	0,19 (0,022–1,55)	0,120
<i>ABCB1</i> rs2032582_GG	2,5 (1,12–5,55)	0,025*	146,8 (7,5–2895)	0,001*
<i>ABCB1</i> rs2032582_GT	0,65 (0,28–1,5)	0,315	4,29 (0,55–33,5)	0,165
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	41 (8,7–193,6)	<0,001*	91,4 (13,2–633,6)	<0,001*
Выраженный мукозит Severe mucositis	3,88 (1,6–9,2)	0,002*	3,03 (0,84–10,9)	0,09
Выраженная инфекция Severe infection	4,1 (1,8–9,3)	0,001*	2,6 (0,8–8,8)	0,113
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,3 (1–5,2)	0,044*	5,1 (1,5–18,3)	0,012*

*Связь с предиктором статистически значима.

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ДИ – доверительный интервал; COR – нескорректированное отношение шансов; AOR – скорректированное отношение шансов.

*The association with the predictor is statistically significant.

Note. Here and in tables 2, 3: CI – confidence interval; COR – crude odds ratio; AOR – adjusted odds ratio.

специфичность — 85,4 % (76 верных прогнозов из 89 случаев отсутствия события), общая диагностическая эффективность — 86,3 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции Р. Площадь под ROC-кривой составила $0,918 \pm 0,032$ (95 % ДИ 0,855–0,982). Значение логистической функции Р в точке cut-point составило 0,271 (рис. 2).

Прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива (2) включала 4 предиктора в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, которые составляют 74,3 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -5,18 - 2,51 \times X_{ABCB1 rs1128503_CC} + 3,82 \times X_{ABCB1 rs2032582_GG} + 7,12 \times X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2} + 2,62 \times X_{нейротоксичность} \quad (2)$$

где $X_{ABCB1 rs1128503_CC}$ — генотип CC *ABCB1* rs1128503 (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{ABCB1 rs2032582_GG}$ — генотип GG *ABCB1* rs2032582 (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2}$ — дозировка MTX 1 г/м² (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{нейротоксичность}$ — наличие нейротоксичности (0 — отсутствие, 1 — наличие).

С учетом значений коэффициентов регрессии, результата мультивариабельного анализа (табл. 2) и значения p наличие генотипа CC *ABCB1* rs1128503 уменьшает вероятность развития рецидива. В свою очередь, другие предикторы (генотип GG *ABCB1* rs2032582, дозировка MTX 1 г/м², наличие выраженной нейротоксичности) увеличивают вероятность развития рецидива в отдаленном периоде (рис. 3).

Чувствительность разработанной модели (2) составила 88,9 % (22 верных прогноза из 25 случаев рецидива), специфичность — 89,9 % (89 верных прогнозов из 99 случаев отсутствия рецидива), общая диагностическая эффективность — 89,5 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции Р. Площадь под ROC-кривой составила $0,967 \pm 0,015$ (95 % ДИ 0,939–0,996). Значение

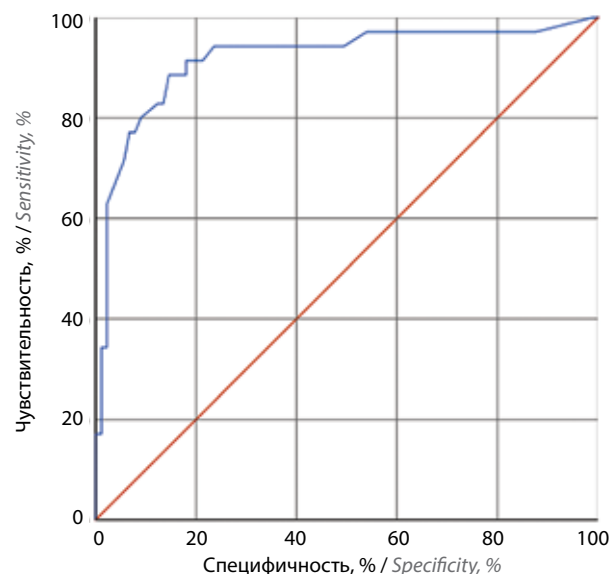


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая зависимость прогноза уменьшения вероятности наступления события от значения логистической функции Р

Fig. 2. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of event occurring on the value of the logistic function P

ние логистической функции Р в точке cut-point составило 0,21 (рис. 4).

Прогностическая модель для определения вероятности смерти (3) включала 5 предикторов в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, которые составляют 30,7 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -4 + 0,79 \times X_{ABCB1 rs1128503_TT} + 1,22 \times X_{ABCB1 rs2032582_GG} + 2,28 \times X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2} + 1,25 \times X_{нейротоксичность} + 2,34 \times X_{нефротоксичность} \quad (3)$$

где $X_{ABCB1 rs1128503_TT}$ — генотип TT *ABCB1* rs1128503 (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{ABCB1 rs2032582_GG}$ — генотип GG *ABCB1* rs2032582 (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2}$ — дозировка MTX 1 г/м² (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{нейротоксичность}$ — наличие нейротоксичности

Таблица 2. Оценка связи предикторов модели (2) с шансами рецидива острого лимфобластного лейкоза

Table 2. Estimation of the association of model (2) predictors with the odds of acute lymphoblastic leukemia relapse

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	<i>p</i>	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	<i>p</i>
<i>ABCB1</i> rs1128503_CC	1,3 (0,52–3,14)	0,643	0,08 (0,006–1,13)	0,06*
<i>ABCB1</i> rs2032582_GG	1,7 (1,0–4,21)	0,216	45,7 (2,8–776)	0,008*
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	252 (29–2173)	<0,001	1234 (64–23735)	<0,001
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,1 (0,83–4,9)	0,158	13,74 (1,5–125,6)	0,02*

*Связь с предиктором статистически значима.

*The association with the predictor is statistically significant.

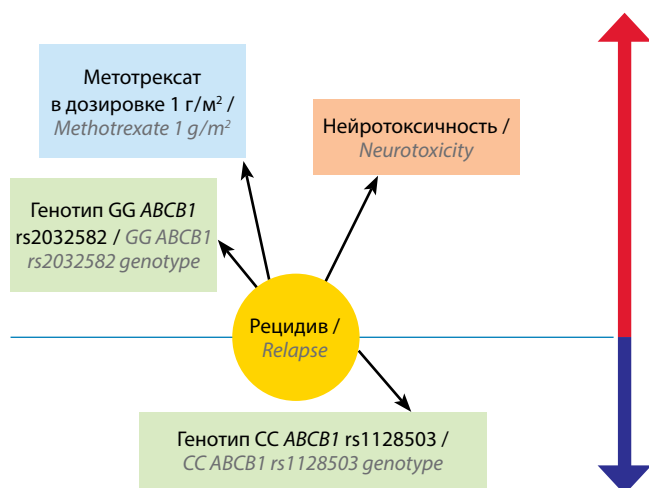


Рис. 3. Схематическое изображение прогностической модели развития рецидива в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 3. Schematic representation of the prognostic model of relapse development depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with methotrexate

(0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{нефротоксичность}}$ – наличие нефротоксичности (0 – отсутствие, 1 – наличие).

С учетом значений коэффициентов регрессии в формуле (3), результата мультивариабельного анализа (табл. 3) и значения p использование МТХ в дозе 1 г/м² увеличивает вероятность смерти в отдаленном периоде в 9,7 раза; носительство генотипов ТТ *ABCB1* rs1128503, GG *ABCB1* rs2032582, наличие нейро- и нефротоксичности ($p > 0,05$) значимо не влияют на зависимую переменную (рис. 5).

Чувствительность разработанной модели (3) составила 81,3 % (13 верных прогнозов из 16 случаев смерти), специфичность – 83,3 % (90 верных прогнозов из 108 случаев ремиссии), общая диагностическая эффективность – 83,1 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функ-

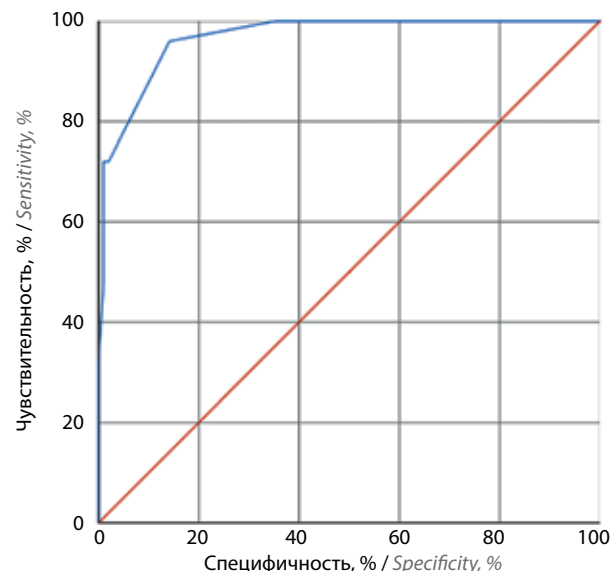


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза уменьшения вероятности развития рецидива от значения логистической функции P

Fig. 4. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of relapse occurring on the value of the logistic function P

ции P . Площадь под ROC-кривой составила $0,840 \pm 0,059$ (95 % ДИ 0,724–0,956). Значение логистической функции P в точке cut-point составило 0,164 (рис. 6).

Обсуждение

Ген *ABCB1* содержит 29 экзонов и 28 интронов, расположен на хромосоме 7q21.12 и кодирует мембраноассоциированный белок длиной 1280 аминокислот [9]. Белок *ABCB1* является членом подсемейства MDR/TAP, участвующего в формировании множественной лекарственной устойчивости. В гене *ABCB1* человека выявлено более 50 генетических мутаций, а наиболее частыми генетическими полиморфизмами *ABCB1* являются 3435C>T и 2677G>T/A [10, 11].

Таблица 3. Оценка связи предикторов модели (3) с шансами наступления смерти при остром лимфобластном лейкозе

Table 3. Estimation of the association of model (3) predictors with the odds of death in patients with acute lymphoblastic leukemia

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	p	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	p
<i>ABCB1</i> rs1128503_ТТ	1,7 (0,53–5,3)	0,378	2,21 (0,48–10,4)	0,315
<i>ABCB1</i> rs2032582_GG	1,5 (0,5–4,3)	0,442	3,4 (0,8–14,4)	0,098
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	8,82 (2,7–28,2)	<0,001*	9,73 (2,6–35,1)	0,001*
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,8 (0,96–8,14)	0,059	3,5 (0,98–12,3)	0,054
Наличие нефротоксичности Nephrotoxicity	7,6 (0,99–58,1)	0,052	10,4 (0,98–111,2)	0,052

*Связь с предиктором статистически значима.

*The association with the predictor is statistically significant.

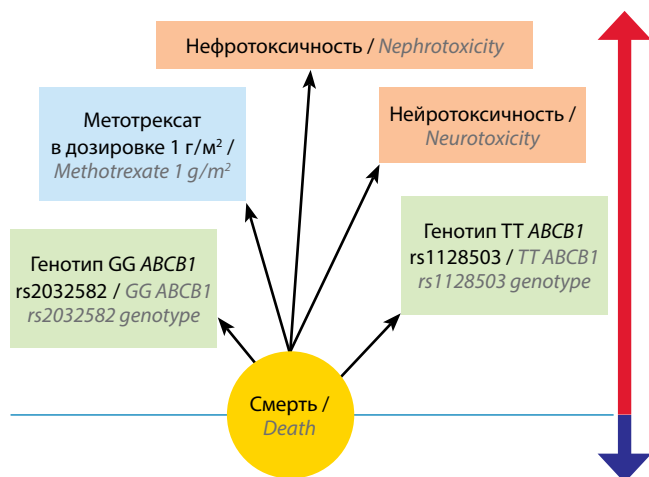


Рис. 5. Схематическое изображение прогностической модели вероятности смерти в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 5. Schematic representation of the prognostic model of death depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with methotrexate

Результаты ранее проведенных исследований показали, что генетические полиморфизмы *ABCB1* могут влиять на иммунный ответ и апоптоз клеток, играющих важную роль в развитии различных видов онкопатологий, включая рак молочной железы, желудка, легкого, лейкоз [9, 11].

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин (P-Gp), влияющий на биодоступность токсичных веществ и метаболитов лекарственных средств, включая МТХ. Полиморфизмы rs1045642 являются наиболее изученными в отношении фармакокинетики МТХ, снижают активность Р-Гр и уменьшают число переносчиков, что приводит к внутриклеточному накоплению лекарственных препаратов, таких как МТХ [12]. Изменение нуклеотида С на Т в позиции 3435 приводит к накоплению высоких концентраций внутриклеточных метаболитов МТХ и более низких в плазме крови из-за снижения эффлюкса препарата через Р-Гр. Генотип СС сильнее ассоциирован с повышенной экспозицией МТХ и более высокой вероятностью замедленного клиренса, чем генотип ТТ [13].

Полученные нами данные о значимой ассоциации полиморфизма 3435С>Т гена *ABCB1* с риском рецидива согласуются с данными С. Kimchi-Sarfaty и соавт., которые предположили, что, даже если нуклеотидная замена 3435С>Т не приводит к изменению аминокислотного состава белка-транспортера, она может провоцировать нарушения котрансляции с участием редкой транспортной РНК, изменяющей активность Р-Гр [10].

Относительно прогноза в 2 исследованиях, С.Х. Ма и соавт. и М.А. Esmaili и соавт., генотипы СТ и ТТ *ABCB1* rs1045642 имели статистически значимую корреляцию с БСВ ($p < 0,05$). Так, БСВ оказалась ниже

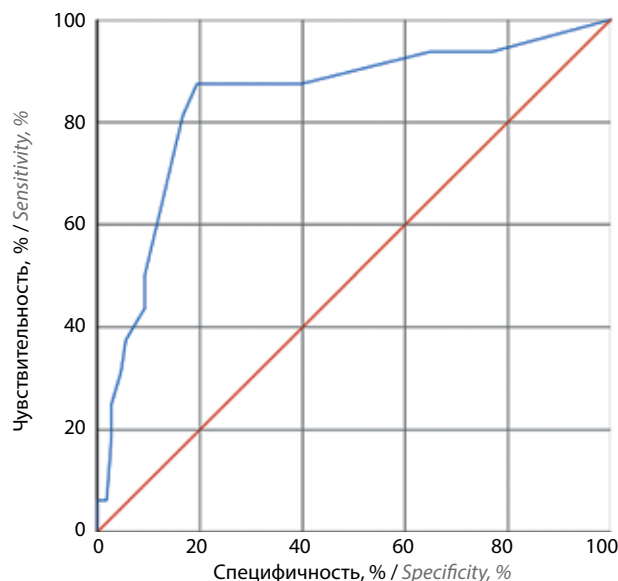


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза уменьшения вероятности смерти от значения логистической функции P
Fig. 6. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of death on the value of the logistic function P

у больных ОЛЛ — носителей указанных генотипов (СТ и ТТ) [14, 15].

Согласно результатам представленного J. Gregers и соавт. многофакторного анализа с учетом группы риска, иммунофенотипа, протокола лечения и пола пациента, полиморфизм 3435 (rs1045642) С>Т был значимо связан с риском рецидива ($p = 0,02$). При сравнении данных 96 пациентов с вариантом 3435СС и 421 пациента с вариантом 3435ТТ или 3435СТ риск рецидива ОЛЛ был снижен на 61 % (отношение рисков 0,39; 95 % ДИ 0,20–0,76; $p = 0,006$) и 40 % (отношение рисков 0,60; 95 % ДИ 0,34–1,03; $p = 0,06$) соответственно. Статистически значимых различий в риске рецидива для полиморфизмов 1236 (rs1128503) С>Т ($p = 0,37$) и 2677 (rs2032582) G>A/T ($p = 0,98$) не выявлено [16, 17].

Группа кашмирских исследователей под руководством S.M. Vaba представила следующие результаты: у пациентов с генотипом 3435ТТ отмечено статистически значимо более низкое значение 5-летней БСВ — 68,4 % по сравнению с 77,4 и 86,3 % у носителей генотипов 3435СТ и 3435СС ($p = 0,027$) соответственно. Ни один из генотипов *ABCB1* G2677Т не оказывал влияния на БСВ больных ОЛЛ. Результаты многофакторного анализа подтвердили, что носительство генотипа 3435ТТ ассоциировано с 4-кратным увеличением риска рецидива (отношение шансов 4,51; 95 % ДИ 0,81–24,8; $p = 0,03$) [18].

В разработанной нами прогностической модели (1) наличие генотипа СС *ABCB1* C3435T rs1045642 снижает вероятность наступления события. В других тестах данный генотип не оказывал значимого влияния на исход терапии HD-MTX в отличие от большинства результатов зарубежных исследований; это может быть

связано с тем, что исследуемая нами популяция находится вне равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,1508$).

Результаты анализа X. Zhai и соавт. показали, что пациенты с диким генотипом rs2032582 (GG) или rs1128503 (CC) *ABCB1* имели более низкую БСВ [19]. В разработанной нами прогностической модели (2) один из предикторов – генотип GG *ABCB1* rs2032582 (отношение шансов 45,7 (95 % ДИ 7,5–2895); $p = 0,008$) – увеличивал вероятность рецидива и событий (отношение шансов 2,5 (95 % ДИ 1,12–5,55); $p = 0,025$) в отдаленном периоде.

Один из предикторов терминальных событий – МТХ в дозе 1 г/м², наблюдаемый во всех 3 прогностических моделях, увеличивает вероятность развития неблагоприятных событий (прогрессирование, рецидив, смерть) в отдаленном периоде, так как в исследуемой выборке только 18 пациентов с рецидивом ОЛЛ получали терапию HD-МТХ 1 г/м² по программе ALL-REZ BFM 2002 впервые за весь период лечения (в том числе протокол 1-й линии, который не предусматривал включение HD-МТХ), что значительно влияет на результат терапии.

Ограничениями фармакогенетических исследований в педиатрической практике являются недостаточный размер выборки, гетерогенность протоколов лечения, которые могут различаться по способу введения, дозировке лекарственных средств, сопутствующей фармакотерапии и продолжительности лечения. Однако продуманный и тщательный дизайн исследования в более крупной и разнообразной популяции больных и соответствие исследуемых полиморфизмов равновесию Харди–Вайнберга могут устранить эти препятствия и облегчить внедрение результатов фар-

макогенетических исследований в клиническую практику. Выявление биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и тяжесть ожидаемых токсических явлений при лечении ОЛЛ, открывающиеся возможности оптимизации фармакотерапии на основании этих данных являются перспективным и современным направлением клинической онкогематологии.

Закключение

На основании результатов ранее проведенного комплексного анализа эффективности и безопасности терапии HD-МТХ и настоящего исследования, основанного на 3 статистически значимых ($p < 0,001$) прогностических моделях с высокой чувствительностью, специфичностью и эффективностью (>70 %), демонстрирующих взаимосвязь клинических и генетических факторов, влияющих на неблагоприятные исходы современной программной терапии ОЛЛ у детей с включением HD-МТХ, доказана необходимость внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику. Разработанные модели прогнозирования эффективности терапии HD-МТХ у детей с ОЛЛ включают значимый предиктор – генотип GG *ABCB1* rs2032582, выявление которого в процессе лечения может быть полезно для определения группы пациентов с повышенным риском развития событий в отсроченном периоде в целях совершенствования и оптимизации терапии детей с ОЛЛ в перспективе, что является поводом для дальнейшего проведения клинических исследований, направленных на персонализацию химиотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

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

- Samardžić-Predojević J., Đurđević-Banjac B., Malčić-Zanić D. Influence of minimal residual disease at day 15 of induction therapy on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Med Acad* 2023;52(3):153–60. DOI: 10.5644/ama2006-124.427
- Brown P., Inaba H., Annesley C. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(1):81–112. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0001
- Moriyama T., Relling M.V., Yang J.J. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3988–95. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580001
- Mei L., Ontiveros E.P., Griffiths E.A. et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev* 2015;29(4):243–9. DOI: 10.1016/j.blre.2015.01.001
- Stocco G., Franca R., Verzeegnassi F. et al. Pharmacogenomic approaches for tailored anti-leukemic therapy in children. *Curr Med Chem* 2013;20(17):2237–53. DOI: 10.2174/0929867311320170008
- Maamari D., El-Khoury H., Saifi O. et al. Implementation of pharmacogenetics to individualize treatment regimens for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmgenomics Pers Med* 2020;13:295–317. DOI: 10.2147/PGPM.S239602
- Rahmayanti S.U., Amalia R., Rusdiana T. Systematic review: genetic polymorphisms in the pharmacokinetics of high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2024;94(2):141–55. DOI: 10.1007/s00280-024-04694-0
- Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of methotrexate treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Drug Metab Pers Ther* 2023;38(4):349–57. DOI: 10.1515/dmpt-2023-0079
- Bodor M., Kelly E.J., Ho R.J. Characterization of the human *MDR1* gene. *AAPS J* 2005;7(1):E1–5. DOI: 10.1208/aapsj070101
- Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315(5811):525–8. DOI: 10.1126/science.1135308
- Bogacz A., Mrozikiewicz P.M., Deka-Pawlik D. et al. Frequency of G2677T/A and C3435T polymorphisms of *MDR1* gene in preeclamptic women. *Ginek Pol* 2013;84(9):781–7. DOI: 10.17772/gp/1640
- Song Z., Hu Y., Liu S. et al. The role of genetic polymorphisms in high-dose methotrexate toxicity and response in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:757464. DOI: 10.3389/fphar.2021.757464

13. Tanaka Y. [Pharmacogenomics in hematological malignancy]. Rinsho Ketsueki 2022;63(10):1353–62. (In Japanese). DOI: 10.11406/rinketsu.63.1353
14. Ma C.X., Sun Y.H., Wang H.Y. *ABCB1* polymorphisms correlate with susceptibility to adult acute leukemia and response to high-dose methotrexate. Tumour Biol 2015;36(10):7599–606. DOI: 10.1007/s13277-015-3403-5
15. Esmaili M.A., Kazemi A., Faranoush M. et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Iran J Basic Med Sci 2020;23(6):800–9. DOI: 10.22038/ijbms.2020.41754.9858
16. Yan X., Zhang N., Wang G., Wang J. Association between *ABCB1* C3435 T polymorphism- and methotrexate-related toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Hematology 2025;30(1):2469373. DOI: 10.1080/16078454.2025.2469373
17. Gregers J., Gréen H., Christensen I.J. et al. Polymorphisms in the *ABCB1* gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J 2015;15(4):372–9. DOI: 10.1038/tpj.2014.81
18. Baba S.M., Pandith A.A., Shah Z.A. et al. Impact of *ABCB1* gene (C3435T/A2677G) polymorphic sequence variations on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in Kashmiri population: a case-control study. Indian J Hematol Blood Transfus 2021;37(1):21–9. DOI: 10.1007/s12288-020-01289-6
19. Zhai X., Wang H., Zhu X. et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. Arch Med Sci 2012;8(4):659–71. DOI: 10.5114/aoms.2012.30290

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание, научное редактирование, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, M.I. Savelyeva, S.R. Varfolomeeva: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing, scientific editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

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

М.И. Савельева / M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках государственного задания «Новые фармакогенетические маркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР № 1022050400012-9).

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Health of Russia. The subject of the state assignment “New pharmacogenetic markers of the pharmacotherapy safety of some socially significant diseases” (EGISU NIOCTR No. 1022050400012-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>



Молекулярные методы оценки нестабильности опухолевого генома при остром миелоидном лейкозе

Д. К. Бессмертный, З. Т. Фидарова

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

Контакты: Дмитрий Константинович Бессмертный dmitry_bessmertnyy@mail.ru

Лабораторная диагностика острых миелоидных лейкозов позволяет грамотно стратифицировать больных на группы риска согласно современным классификациям и подобрать персонифицированное лечение. Однако в каждой группе прогноза все равно развиваются рецидивы заболевания и констатируются рефрактерные формы. Некоторые цитогенетические и молекулярные aberrации не могут быть обнаружены с помощью стандартных методов диагностики. Новые, современные лабораторные методы потенциально могут выявить механизмы рефрактерности опухоли, а также новые мишени для таргетной терапии, что может улучшить диагностику и прогноз больных острым миелоидным лейкозом.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, нестабильность генома, молекулярная диагностика острого миелоидного лейкоза

Для цитирования: Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т. Молекулярные методы оценки нестабильности опухолевого генома при остром миелоидном лейкозе. Онкогематология 2025;20(3):69–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>

Molecular methods for assessing tumor genome instability in acute myeloid leukemia

D. K. Bessmertnyy, Z. T. Fidarova

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

Contacts: Dmitry Konstantinovich Bessmertnyy dmitry_bessmertnyy@mail.ru

Laboratory diagnostics of acute myeloid leukemia enables accurate risk stratification of patients into prognostic groups according to modern classifications and facilitates personalized treatment selection. However, relapses and refractory forms still occur within each prognostic group. Some cytogenetic and molecular aberrations cannot be detected using standard diagnostic methods. Modern advanced laboratory techniques may uncover the mechanisms of tumor refractoriness and identify novel targets for therapy, which could improve acute myeloid leukemia diagnostics and patient prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia, genomic instability, molecular diagnosis of acute myeloid leukemia

For citation: Bessmertnyy D. K., Fidarova Z. T. Molecular methods for assessing tumor genome instability in acute myeloid leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):69–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — группа клональных опухолевых заболеваний системы крови, характеризующихся быстрой пролиферацией и нарушением дифференцировки бластных клеток [1]. Более чем у половины больных при диагностике обнаруживаются структурные геномные перестройки (СГП) или вариации копийности генов (ВКГ) [2]. На основе корреляции выявленных геномных aberrаций с клини-

ческим течением заболевания Всемирная организация здравоохранения, Европейская сеть по изучению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) и Национальная комплексная онкологическая сеть разработали диагностические рекомендации, основываясь на ВКГ, СГП и соматических однонуклеотидных вариациях (СОВ) [1, 3, 4]. СОВ и малые СГП можно идентифицировать с помощью секвенирования следующего поколения. Кариотипирование и флуоресцентная

гибридизация *in situ* (fluorescent hybridization *in situ*, FISH) являются стандартными технологиями для обнаружения хромосомных перестроек: транслокаций, инсерций, делеций и инверсий [5].

Однако, несмотря на стратификацию больных на группы риска согласно рекомендациям ELN-2022, у них все равно развиваются рецидивы: 37,8 % в группе благоприятного прогноза; 60,7 % в группе промежуточного прогноза и 51,9 % в группе неблагоприятного прогноза [6]. Из этого следует вывод о неоднородности групп, что может быть объяснено недостаточной изначальной стратификацией больных на группы риска. Текущие методы диагностики могут не учитывать все геномные изменения, что может привести к неточному прогнозу. Новые, современные технологии, такие как хромосомный микроматричный анализ (ХМА) и оптическое картирование генома (ОКГ), могут быть применены в дополнение к существующим стандартным методам для более точной стратификации больных на группы риска.

Цель работы — обзор современных методов оценки нестабильности генома опухолевых клеток при ОМЛ.

Нестабильность генома при остром миелоидном лейкозе

Нестабильность генома определяется как высокая частота мутаций в клетках. Основными источниками этих мутаций являются совокупные продукты нарушения ДНК и дефектные пути репарации, увеличивающие геномные поражения, которые приводят к бесконтрольному делению и выживанию опухолевых клеток. Нестабильность генома включает хромосомные нарушения (хромосомная нестабильность (ХН)), мутации и микросателлитную нестабильность (МН) [7].

Хромосомная нестабильность — хромосомные изменения, приобретенные опухолевыми клетками. В зависимости от типа аномалий ХН классифицируется на числовую — приобретение и потеря хромосом — и структурную — транслокации и инверсии [8]. ХН может способствовать селекции опухолевых клеток, увеличивая вероятность новых аномалий, изменяющих профиль экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток [9].

Модели ХН включают дисфункцию теломер, нарушения системы репарации ДНК, нарушение клеточного цикла, эпигенетические факторы [10].

Как и при других опухолях, ХН встречается и при ОМЛ. Цитогенетические аномалии встречаются у половины больных и являются важным прогностическим фактором, влияющим на стратификацию пациентов на группы риска и выбор оптимальной тактики терапии [1, 11].

Наиболее распространенной ХН при ОМЛ является анеуплодия — аномальное число хромосом в клетке [12]. Эти ошибки возникают, когда хромосомы не могут правильно прикрепиться к веретену деления. Анеуплодия может быть обнаружена после клональной

экспансии, однако это не значит, что поломки образуются при каждом делении [13].

Ген-онкосупрессор *TP53* является одним из ключевых факторов поддержания диплоидного кариотипа. Белок, кодируемый геном *TP53*, регулирует клеточную дифференцировку, остановку клеточного цикла и репарацию ДНК, предотвращая геномную нестабильность [14]. Мутации гена *TP53* могут возникать до или после 1-го события анеуплоидии и считаются ранним лейкемогенным событием. Ген *TP53* участвует в подавлении ХН, вызывая апоптоз клеток [15].

Комплексные хромосомные перестройки часто встречаются при ОМЛ [16]. Они связаны с неблагоприятным прогнозом ОМЛ и часто протекают с мутацией *TP53* [17]. Комплексный кариотип требует другого подхода к терапии ОМЛ и обязательного включения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Помимо комплексных перестроек, последняя классификация ELN-2022 относит к неблагоприятному прогнозу различные транслокации, инверсии, делеции, перестройку гена *KMT2A* и мутации определенных генов [1].

Двухпочечные разрывы ДНК могут приводить к транслокациям и делециям [18]. Одной из основных причин является сбой в распутывании хромосом. В норме контрольная точка распутывания ДНК находится в фазе G2. Клетки ОМЛ, не останавливающиеся в контрольной точке, продолжают пролиферировать [19]. Американская исследовательская группа продемонстрировала, что разрыв ДНК часто встречается у больных ОМЛ, связанным с терапией, и ассоциирован с трисомией 8 [20].

Теломеры — повторяющиеся концевые участки хромосом, характеризующиеся отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами, выполняющие защитную функцию [21]. Гены комплекса теломераз (*TERT*, *TERC*) часто мутированы при ОМЛ, что может приводить к короткой длине теломер, повышая ХН [22]. Зарубежные исследователи продемонстрировали связь короткой длины теломер с хромосомными аномалиями ОМЛ и плохим прогнозом [23].

Аномалии в эпигенетических регуляторах *TET2* и *EZH2* могут вызывать ХН посредством нарушения модификаций гистонов, что изменяет структуру хроматина и влияет на экспрессию генов [24]. У 30 % больных ОМЛ встречается гиперметилирование гена *TET2* [25]. Ген *EZH2* расположен на длинном плече хромосомы 7, которая может быть утеряна при ОМЛ (моносомия 7, делеция 7q), снижая экспрессию *EZH2* [26]. Потеря гена *EZH2* может способствовать химиорезистентности ОМЛ [27]. Мутация гена *EZH2* включена в последнюю классификацию ELN-2022 [1].

Микросателлитная нестабильность — соматическое приобретение или потеря оснований повторяющихся последовательностей ДНК из-за нарушений репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Эти изменения

являются особенностью некоторых солидных опухолей, в частности аденокарциномы эндометрия, рака толстой кишки и желудка [28]. МН при ОМЛ изучалась ранее, но результаты противоречивы. В ряде исследований сообщалось о полном отсутствии МН, в то время как в других частота МН составляла до 20 % у больных ОМЛ [29]. Согласно результатам последних исследований, МН — крайне редкое явление и практически не встречается при ОМЛ [30].

Стандартные методы диагностики нестабильности генома при остром миелоидном лейкозе

Кариотипирование

Для обнаружения цитогенетических и геномных аномалий при ОМЛ используется множество методов. Наиболее доступным методом оценки нестабильности генома является кариотипирование. Данный метод позволяет изучать количественные (делеции, дупликации, анеуплоидность) и качественные (инверсии, транслокации, инсерции) хромосомные аномалии. Метод основан на микроскопическом исследовании ядер клеток в метафазе. Классические технологии кариотипирования обладают низким разрешением — 5–10 млн пар нуклеотидов и не позволяют обнаружить некоторые СГП, такие как микроделеции и микродупликации. Другими ограничениями этого метода являются невозможность определения однородительской дисомии, необходимость наличия делящихся клеток и культивирования клеток, а также риск артефактов во время пробоподготовки (культивирования) [31]. FISH — метод кариотипирования, который позволяет прицельно исследовать интересующий участок хромосомы при большом числе метафаз (до 200), сокращая общее время проведения исследования. Однако для комплексной диагностики ОМЛ необходимы большие панели FISH [32].

Цитогенетические аномалии лежат в основе классификации ELN-2022 на группы риска. В группе благоприятного прогноза ОМЛ, характеризующейся высокой частотой достижения ремиссии, выделяется ОМЛ с фактором связывания ядра (core binding factor, CBF): $t(8;21)/RUNX1::RUNXIT1$ и $inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11$ [1]. Эти хромосомные aberrации приводят к перестройкам генов, кодирующих субъединицы α и β комплекса CBF. Комплекс CBF представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, регулирующий транскрипцию генов, кодирующих белки и участвующих в дифференцировке гемопоэза [33]. У 30 % пациентов $t(8;21)$ является единственной цитогенетической аномалией. Наиболее частой вторичной aberrацией является -Y, обнаруживаемая у 60 % пациентов мужского пола, за ней следуют -X, обнаруживаемая у 33–40 % женщин с $t(8;21)$, а также $del(9q)$ (17 %), +8 (7 %) и +4 (4 %). Вторая подгруппа CBF-ОМЛ характеризуется слиянием генов $CBFB::MYH11$, созданным либо $inv(16)(p13.1q22)$, ли-

бо, реже, $t(16;16)(p13.1;q22)$ [34]. Частой вторичной aberrацией для этого подтипа ОМЛ является +22, наличие которой снижает риск развития рецидива [35].

Согласно последней классификации ELN-2022 комплексный кариотип определяется как минимум 3 хромосомными aberrациями и встречается у 10–12 % больных ОМЛ, а с 5 и более — у 8–9 % [1, 36]. Применение спектрального кариотипирования и мультиплексной FISH позволяет более пристально изучать хромосомные аномалии у больных ОМЛ, включая маркерные хромосомы. Большая часть повторяющихся хромосомных изменений являются несбалансированными, т.е. с утратой генетического материала, — моносомии и делеции. Потеря 17p13 напрямую коррелирует с потерей и мутациями в гене *TP53*, приводящими к повышению выживаемости клеток, что способствует выраженной нестабильности генома и неблагоприятному исходу у больных с комплексным кариотипом [37].

В классификации ELN-2022 выделяется группа ОМЛ с перестройкой $11q23/KMT2A - t(v;11q23.3)/KMT2A$. Транслокация $t(9;11)$ — наиболее частая среди перестроек, связанных с геном *KMT2A*. Данная транслокация относится к группе промежуточного прогноза и чаще является единственным цитогенетическим изменением в опухолевых клетках, однако также могут встречаться дополнительные aberrации: +8, +19 и +21 [38]. Остальные транслокации, связанные с *KMT2A*, относятся к группе неблагоприятного прогноза [1].

Перестройка гена *MECOM*, относящаяся к неблагоприятному прогнозу согласно последней классификации ELN-2022, чаще всего вызывается $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ [1]. Эти цитогенетические aberrации также встречаются редко — до 1 % больных ОМЛ [39]. У большинства больных встречаются вторичные цитогенетические аномалии, причем -7, также относящуюся к неблагоприятному прогнозу, имеют до половины больных, она характеризуется плохими результатами лечения [40].

Острый миелоидный лейкоз с $t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214$ также относится к группе неблагоприятного прогноза и встречается редко: менее 2 % случаев. Чаще всего $t(6;9)$ является единственной цитогенетической aberrацией, потенциально являясь драйверным лейкомогенезным событием [41].

Острый миелоидный лейкоз с нормальным кариотипом является очень неоднородной группой ввиду различных молекулярно-генетических aberrаций. У больных ОМЛ, в частности с нормальным кариотипом, могут встречаться как одиночные мутации, так и их сочетание, что может существенно влиять на прогноз заболевания [1].

Молекулярные методы диагностики (полимеразная цепная реакция, секвенирование)

Среди ключевых молекулярных методов диагностики выделяется полимеразная цепная реакция

(ПЦР), позволяющая амплифицировать короткие сегменты ДНК. ПЦР — простой метод, дающий результаты в течение короткого времени. Это высокочувствительный метод с потенциалом получения большого количества материала для последующих анализов, дающий возможность оценки изменения уровня экспрессии генов [42]. Однако ПЦР имеет ограничения: она подходит для оценки нарушений в заранее известных таргетных последовательностях, для которых подобраны праймеры. Для поиска аберраций в ранее не описанных и неизвестных таргетах ПЦР не применима [43].

Другим важным применением ПЦР, помимо первичной диагностики, является контроль эффективности терапии — отслеживание минимальной остаточной болезни (МОБ). ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, ввиду высокой чувствительности, широко применяется для определения уровней химерных транскриптов в костном мозге или периферической крови на контрольных точках после курсов химиотерапии для контроля эффективности или прогнозирования развития рецидива заболевания [44]. Однако ПЦР с обратной транскрипцией имеет ряд ограничений: более половины больных не имеют молекулярных мишеней для мониторинга МОБ; необходима идентификация наиболее значимых временных точек и порогов МОБ; предел обнаружения МОБ у больных с длительной ремиссией с крайне низким уровнем транскрипта [45].

Секвенирование — лабораторный метод определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Определение последовательности ДНК является ключом к пониманию функций генов. Данный диагностический метод может одновременно проанализировать сразу несколько участков генома, что ускоряет первичную диагностику опухоли. Секвенирование по Сэнгеру является «золотым стандартом» для исследования СОВ и небольших вставок и делеций [46]. Однако секвенирование следующего поколения не может идентифицировать СГП, связанные с повторяющимися элементами, из-за сложности выравнивания коротких прочтений [47].

Классификация ELN-2022 основана не только на цитогенетических аномалиях, но и на мутационном статусе, также влияющем на прогноз заболевания. С молекулярной точки зрения применение ПЦР с обратной транскрипцией заключается в определении химерных транскриптов, связанных с хромосомными транслокациями, такими как t(8;21) с образованием химерного транскрипта *RUNX1::RUNX1T1* и inv(16) с образованием химерного транскрипта *CBFB::MYH11* [48]. Согласно последней классификации, для определения прогностических групп риска включены мутации следующих генов: *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2* [1]. Помимо мутаций, включенных в классификацию ELN-2022, также выделяют другие соматические мутации, относящиеся к клональному крове-

творению, однако не включенные в стратификацию на группы риска: *DNMT3A*, *NRAS*, *TET2*, *IDH1/2*, *WT1* [49, 50].

Мутация гена *NPM1* встречается у 30–40 % взрослых больных ОМЛ и часто протекает с нормальным кариотипом (50–60 %) [51]. На сегодняшний день описано более 50 различных мутаций. Наиболее распространенными являются мутации типов A, B и D: их имеют до 90 % больных с мутацией гена *NPM1* [52]. Являясь одним из наиболее часто встречающихся молекулярных поражений, мутация *NPM1* — оптимальная цель для отслеживания молекулярной МОБ [27]. Сохранение мутации *NPM1* после 2-го курса химиотерапии связано с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости независимо от других прогностических факторов [53].

Другим подтипом, выделяемым классификацией ELN-2022, является ОМЛ с мутацией одноэкзонного гена *CEBPA* в домене bZIP. Мутации могут происходить в любой части гена. Биаллельная и моноаллельная мутации гена *CEBPA* в домене bZIP относятся к благоприятному прогнозу [1, 3].

Мутации гена *FLT3* встречаются у 30 % больных ОМЛ [54]. В основном встречаются 2 типа мутаций: внутренние тандемные дупликации (internal tandem duplication, ITD) и точечные мутации домена тирозинкиназы (tyrosine kinase domain, TKD). Одним из диагностических методов для определения мутации является ПЦР для амплификации гена *FLT3* с дальнейшим изучением длины ПЦР-продуктов. Продукты ПЦР *FLT3*-ITD длиннее, чем у дикого типа, следовательно, отражают количество мутантного или дикого типа. Для диагностики *FLT3*-TKD используется похожий метод [55]. Определение мутационного статуса *FLT3*-ITD представляет проблему для анализа ампликонов методом секвенирования следующего поколения ввиду разных размеров ITD [56]. С клинической точки зрения обнаружение мутации *FLT3*-ITD у больных ОМЛ является показанием к назначению таргетных тирозинкиназных ингибиторов (мидостаурин, гилтеритиниб), влияющих на течение заболевания, в частности на достижение ремиссии [57].

Хромосомный микроматричный анализ

Хромосомный микроматричный анализ, или молекулярное кариотипирование, — тест для определения структурных изменений ДНК. Как и анализ кариотипа, ХМА дает возможность выявлять анеуплоидии — наличие дополнительной или отсутствие какой-либо хромосомы, но в отличие от стандартного исследования кариотипа позволяет с высокой точностью диагностировать все известные микроделеционные и микродупликационные синдромы [58]. Помимо этого, ХМА способен выявить участки потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), которые не могут быть обнаружены с помощью кариотипирования. Метод основан на изменении количества генетического

материала. В связи с этим ХМА не выявляет сбалансированные изменения, такие как транслокации и инверсии, а также мозаицизм менее 15 %, точечные мутации, микроделеции/микродупликации, размер которых находится за пределами разрешающей способности метода, а также экспансию тринуклеотидных повторов [59].

Среди больных ОМЛ группа с нормальным кариотипом составляет до 45 % [60]. При стандартном кариотипе могут встречаться скрытые перестройки, которые не обнаруживаются при рутинном цитогенетическом исследовании [61]. При полногеномном анализе числа копий опухолевой и здоровой ДНК 315 больных ОМЛ младше 60 лет с использованием массивов однонуклеотидного полиморфизма и ХМА выявили приобретенные ВКГ у 24 % больных и сегменты однородительской дисомии у 14 % больных с нормальным кариотипом [62].

Продemonстрировано, что наличие копийно-нейтральной LOH при ОМЛ является независимым предиктором рецидива у больных ОМЛ групп промежуточного и благоприятного прогноза [63]. Однако данное исследование выполнено на неоднородной выборке. Авторы также обращают внимание на отрицательный прогноз копийно-нейтральных LOH-генов *EZH2*, *CUX1*, *TET2*, *TP53* и микродупликации в гене *ERG*. Наиболее важным и распространенным является CN-LOH 13q, где расположен ген *FLT3*. CN-LOH 13q статистически значимо снижает вероятность общей и бессобытийной выживаемости [64].

Оптическое картирование генома

Оптическое картирование генома — метод, выявляющий ВКГ, структурные изменения, анеуплоидии и хромосомные перестройки. ОКГ напрямую визуализирует сверхдлинные молекулы ДНК в их нативном состоянии, что позволяет проводить быструю и эффективную структурную и копийную оценку генома. ОКГ может идентифицировать все классы СГП и ВКГ в одном анализе. ОКГ имеет большие разрешение и чувствительность по сравнению с кариотипированием и в отличие от FISH способно исследовать весь геном и может обнаруживать сбалансированные события, пропущенные при ХМА. ОКГ имеет широкое

применение для обнаружения конституциональных и онкологических отклонений. Однако метод требует ДНК с высокой молекулярной массой, выделенной специальным методом, что исключает его использование при работе с архивным материалом или на парафиновых блоках. ОКГ не является методом секвенирования, в связи с чем не может идентифицировать СОВ, так как не определяет последовательность нуклеотидов. ОКГ не может обнаружить СГП, расположенные исключительно в центромерных и теломерных областях хромосом [65].

Американская группа исследователей продемонстрровала преимущество ОКГ: в исследование были включены 100 больных, из них 87 — *de novo* и 13 — с вторичным ОМЛ. У 3 больных с нормальным кариотипом с помощью ОКГ выявлены транслокации со слиянием генов, у 4 % результаты ОКГ изменили стратификацию больных на группы риска [66]. В другом зарубежном исследовании ОКГ обнаружило у половины (22/41) больных ОМЛ цитогенетические аномалии, не обнаруженные при стандартной цитогенетике [67].

Выявление aberrаций с помощью ОКГ, не обнаруживаемых стандартными диагностическими методами, может способствовать более грамотной стратификации больных на группы риска. Помимо диагностической, ОКГ может играть важную роль в терапии ОМЛ, потенциально обнаруживая новые мишени для таргетной терапии.

Заключение

Молекулярно-генетический и цитогенетический профили лежат в основе стратификации больных на группы риска. Доступные методы диагностики позволяют эффективно стратифицировать больных на группы риска согласно актуальным классификациям, а также подобрать необходимое персонализированное лечение. Однако рецидивы и рефрактерные формы ОМЛ являются актуальной проблемой, что может быть связано не только с неправильной стратификацией на группы риска. Применение новых технологий для исследования опухолевого генома может потенциально выявить механизмы опухолевой рефрактерности и новые мишени для таргетной терапии, а также улучшить диагностику больных ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
2. Bullinger L., Krönke J., Schön C. et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis. *Leukemia* 2010;24(2):438–49. DOI: 10.1038/leu.2009.263
3. Khoury J.D., Solary E., Abal O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
4. Tallman M.S., Wang E.S., Altman J.K. et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(6):721–49. DOI: 10.6004/jncn.2019.0028
5. Akkari Y.M.N., Baughn L.B., Dubuc A.M. et al. Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies. *Blood* 2022;139(15):2273–84. DOI: 10.1182/blood.2021014309
6. Lo M.Y., Tsai C.H., Kuo Y.Y. et al. Prognostic relevance of adult acute myeloid leukemia patients according to the 2022 European

- Leukemianet Risk Stratification. Blood 2022;140(Suppl 1):130–1. DOI: 10.1182/blood-2022-168522
7. Li H., Zimmermann S.E., Weyemi U. Genomic instability and metabolism in cancer. Int Rev Cell Mol Biol 2021;364:241–65. DOI: 10.1016/BS.IRCMB.2021.05.004
8. Targa A., Rancati G. Cancer: a CINful evolution. Curr Opin Cell Biol 2018;52:136–44. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.03.007
9. Bakhoum S.F., Kabeche L., Murnane J.P. et al. DNA-damage response during mitosis induces whole-chromosome missegregation. Cancer Discov 2014;4(11):1281–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0403
10. Venkatesan S., Natarajan A.T., Hande M.P. Chromosomal instability – mechanisms and consequences. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2015;793:176–84. DOI: 10.1016/J.MRGENTOX.2015.08.008
11. Hoevenaer W.H.M., Janssen A., Quirindongo A.I. et al. Degree and site of chromosomal instability define its oncogenic potential. Nat Commun 2020;11(1):1501. DOI: 10.1038/s41467-020-15279-9
12. Compton D.A. Mechanisms of aneuploidy. Curr Opin Cell Biol 2011;23(1):109–13. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.007
13. Hitzler J.K., Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. Nat Rev Cancer 2005;5(1):11–20. DOI: 10.1038/nrc1525
14. Thompson S.L., Compton D.A. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. J Cell Biol 2010;188(3):369–81. DOI: 10.1083/jcb.200905057
15. Lal R., Lind K., Heitzer E. et al. Somatic *TP53* mutations characterize preleukemic stem cells in acute myeloid leukemia. Blood 2017;129(18):2587–91. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751008
16. Fontana M.C., Marconi G., Feenstra J.D.M. et al. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. Leukemia 2018;32(7):1609–20. DOI: 10.1038/s41375-018-0035-y
17. Rausch T., Jones D.T., Zapatka M. et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with *TP53* mutations. Cell 2012;148(1–2):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.013
18. Qiu Z., Zhang Z., Roschke A. et al. Generation of gross chromosomal rearrangements by a single engineered DNA double strand break. Sci Rep 2017;7(1):43156. DOI: 10.1038/srep43156
19. Khan F.A., Ali S.O. Physiological roles of DNA double-strand breaks. J Nucleic Acids 2017;2017:6439169. DOI: 10.1155/2017/6439169
20. Jacoby M.A., De Jesus Pizarro R.E., Shao J. et al. The DNA double-strand break response is abnormal in myeloblasts from patients with therapy-related acute myeloid leukemia. Leukemia 2014;28(6):1242–51. DOI: 10.1038/leu.2013.368
21. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. Genes Dev 2005;19(18):2100–10. DOI: 10.1101/gad.1346005
22. Mosrati M.A., Willander K., Falk I.J. et al. Association between TERT promoter polymorphisms and acute myeloid leukemia risk and prognosis. Oncotarget 2015;6(28):25109–20. DOI: 10.18632/oncotarget.4668
23. Yan S., Han B., Wu Y. et al. Telomerase gene mutation screening and telomere overhang detection in Chinese patients with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2013;54(7):1437–41. DOI: 10.3109/10428194.2012.729834
24. Sun Y., Chen B.-R., Deshpande A. Epigenetic regulators in the development, maintenance, and therapeutic targeting of acute myeloid leukemia. Front Oncol 2018;8:41. DOI: 10.3389/fonc.2018.00041
25. Wang J., He N., Wang R. et al. Analysis of *TET2* and *EZH2* gene functions in chromosome instability in acute myeloid leukemia. Sci Rep 2020;10(1):2706. DOI: 10.1038/s41598-020-59365-w
26. Mrózek K., Eisfeld A.K., Kohlschmidt J. et al. Complex karyotype in *de novo* acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. Leukemia 2019;33(7):1620–34. DOI: 10.1038/s41375-019-0390-3
27. Forghieri F., Comoli P., Marasca R. et al. Minimal/measurable residual disease monitoring in *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: a clinical viewpoint and perspectives. Int J Mol Sci 2018;19(11):3492. DOI: 10.3390/ijms19113492
28. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. Nat Med 2017;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
29. Nomdedéu J.F., Perea G., Estivill C. et al. Microsatellite instability is not an uncommon finding in adult *de novo* acute myeloid leukemia. Ann Hematol 2005;84(6):368–75. DOI: 10.1007/s00277-005-1035-3
30. El Hussein S., Daver N., Liu J.L. et al. Microsatellite instability assessment by immunohistochemistry in acute myeloid leukemia: a reappraisal and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022;22(6):e386–91. DOI: 10.1016/j.clml.2021.12.004
31. Bates S.E. Classical cytogenetics: karyotyping techniques. Methods Mol Biol 2011;767:177–90. DOI: 10.1007/978-1-61779-201-4_13
32. Bayani J., Squire J.A. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Curr Protoc Cell Biol 2004;22:Unit22.4. DOI: 10.1002/0471143030.cb2204s23
33. Hart S.M., Foroni L. Core binding factor genes and human leukemia. Haematologica 2002;87(12):1307–23.
34. Mrózek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev 2004;18(2):115–36. DOI: 10.1016/S0268-960X(03)00040-7
35. Marcucci G., Mrózek K., Ruppert A.S. et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2005;23(24):5705–17. DOI: 10.1200/JCO.2005.15.610
36. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood 2001;98(5):1312–20. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1312
37. Weinberg O.K., Siddon A., Madanat Y.F. et al. *TP53* mutation defines a unique subgroup within complex karyotype *de novo* and therapy-related MDS/AML. Blood Adv 2022;6(9):2847–53. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006239
38. Meyer C., Burmeister T., Gröger D. et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. Leukemia 2018;32(2):273–84. DOI: 10.1038/leu.2017.213
39. Lugthart S., Gröschel S., Beverloo H.B. et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28(24):3890–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2771
40. Wang J., Zheng J., Lee E.E. et al. A cloud-based resource for genome coordinate-based exploration and large-scale analysis of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. Genes Chromosomes Cancer 2023;62(8):441–8. DOI: 10.1002/gcc.23128
41. Slovak M.L., Gundacker H., Bloomfield C.D. et al. A retrospective study of 69 patients with t(6;9)(p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare “poor prognosis” myeloid malignancies. Leukemia 2006;20(7):1295–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404233
42. Garibyan L., Avashia N. Polymerase chain reaction. J Invest Dermatol 2013;133(3):1–4. DOI: 10.1038/jid.2013.1
43. Lorenz T.C. Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. J Vis Exp 2012;(63):e3998. DOI: 10.3791/3998
44. Ossenkoppele G., Schuurhuis G.J. MRD in AML: does it already guide therapy decision-making? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016(1):356–65. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.356
45. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(1):83–102. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102
- Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Minimal residual disease assessment in patients with acute myeloid leukemia

- by multicolour flow cytometry (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):83–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102
46. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):444–59. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 - Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):444–59. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 47. Mareschal S., Palau A., Lindberg J. et al. Challenging conventional karyotyping by next-generation karyotyping in 281 intensively treated patients with AML. *Blood Adv* 2021;5(4):1003–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002517
 48. Höllein A., Nadarajah N., Megendorfer M. et al. Molecular characterization of AML with *RUNX1-RUNX1T1* at diagnosis and relapse reveals net loss of co-mutations. *Hemasphere* 2019;3(1):e178. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000178
 49. Morita K., Wang F., Jahn K. et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. *Nat Commun* 2020;11(1):5327. DOI: 10.1038/s41467-020-19119-8
 50. Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. *Онкогематология* 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
 - Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
 51. Falini B., Brunetti L., Sportoletti P., Martelli M.P. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood* 2020;136(15):1707–21. DOI: 10.1182/blood.2019004226
 52. Gorello P., Cazzaniga G., Alberti F. et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (*NPM1*) gene mutations. *Leukemia* 2006;20(6):1103–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2404149
 53. Tiong I.S., Dillon R., Ivey A. et al. The natural history of *NPM1*^{MUT} measurable residual disease (MRD) positivity after completion of chemotherapy in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2020;136(Suppl 1):25–7. DOI: 10.1182/blood-2020-140296
 54. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–9. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1752
 55. Lin M.T., Tseng L.H., Beierl K. et al. Tandem Duplication PCR. *Diagn Mol Pathol* 2013;22(3):149–55. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31828308a1
 56. He R., Devine D.J., Tu Z.J. et al. Hybridization capture-based next generation sequencing reliably detects *FLT3* mutations and classifies *FLT3*-internal tandem duplication allelic ratio in acute myeloid leukemia: a comparative study to standard fragment analysis. *Mod Pathol* 2020;33(3):334–43. DOI: 10.1038/s41379-019-0359-9
 57. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W. et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019;133(8):840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453
 58. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal microarray analysis (CMA) a clinical diagnostic tool in the prenatal and postnatal settings. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13(1):448–54.
 59. Zhang C., Cerveira E., Romanovitch M., Zhu Q. Array-based comparative genomic hybridization (aCGH). *Methods Mol Biol* 2017;1541:167–79. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_15
 60. Grimwade D., Mrózek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(6):1135–61, vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.09.018
 61. Ibáñez M., Such E., Onecha E. et al. Analysis of SNP array abnormalities in patients with *de novo* acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Sci Rep* 2020;10(1):5904. DOI: 10.1038/s41598-020-61589-9
 62. Walker C.J., Kohlschmidt J., Eisfeld A.K. et al. Genetic characterization and prognostic relevance of acquired uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(21):6524–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0725
 63. Ronaghy A., Yang R.K., Khoury J.D., Kanagal-Shamanna R. Clinical applications of chromosomal microarray testing in myeloid malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(3):194–202. DOI: 10.1007/s11899-020-00578-1
 64. Gronseth C.M., McElhone S.E., Storer B.E. et al. Prognostic significance of acquired copy-neutral loss of heterozygosity in acute myeloid leukemia. *Cancer* 2015;121(17):2900–8. DOI: 10.1002/CNCR.29475
 65. Mak A.C., Lai Y.Y., Lam E.T. et al. Genome-wide structural variation detection by genome mapping on nanochannel arrays. *Genetics* 2016;202(1):351–62. DOI: 10.1534/genetics.115.183483
 66. Levy B., Baughn L.B., Akkari Y. et al. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood Adv* 2023;7(7):1297–307. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007583
 67. Balducci E., Kaltenbach S., Villarese P. et al. Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients. *Blood Cancer J* 2022;12(9):126. DOI: 10.1038/s41408-022-00718-1

Вклад авторов

Д.К. Бессмертный: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

З.Т. Фидарова: научное редактирование.

Authors' contributions

D.K. Bessmertnyy: review of publications on the article topic, article writing;

Z.T. Fidarova: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.К. Бессмертный / D.K. Bessmertnyy: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

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.

Статья поступила: 02.06.2025. **Принята к публикации:** 20.06.2025. **Опубликована онлайн:** 08.09.2025.

Article submitted: 02.06.2025. **Accepted for publication:** 20.06.2025. **Published online:** 08.09.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-76-83>

Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией

Ю.Ю. Чуксина, С.Г. Захаров, Т.А. Митина

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

Контакты: Юлия Юрьевна Чуксина tchuxina2009@yandex.ru

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся деструкцией тромбоцитов и нарушением тромбоцитопоэза с развитием геморрагического синдрома различной степени выраженности. Первой линией терапии больных ИТП являются глюкокортикостероидные препараты, характеризующиеся ограниченной эффективностью и частыми осложнениями. Ключевую роль в патогенезе ИТП играют факторы врожденного и адаптивного иммунитета, изучение которых особенно актуально для оценки иммунологической реактивности пациентов и обоснования новых терапевтических подходов в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных ИТП и выявить возможные иммунологические прогностические критерии течения заболевания и резистентности к терапии глюкокортикостероидными препаратами.

Материалы и методы. У 20 пациентов с впервые выявленной ИТП и у 20 больных ИТП с резистентностью к терапии глюкокортикостероидными препаратами проанализированы относительные и абсолютные параметры Т-лимфоцитов (CD3⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), NK-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), Т-хелперной (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксической (CD3⁺CD8⁺) и NKT (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) субпопуляций лимфоцитов периферической крови, а также экспрессии HLA-DR на лимфоцитах и моноцитах, CD25 на CD4⁺ Т-лимфоцитах и CD40 на В-лимфоцитах методом проточной цитометрии. В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с впервые выявленной ИТП наблюдалось резкое снижение абсолютного числа В-клеток и Т-хелперных лимфоцитов периферической крови, отмечена выраженная активация Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR-антигена и В-лимфоцитов по экспрессии костимулирующей молекулы CD40. У пациентов с резистентностью к глюкокортикостероидным препаратам также выявлены значимое снижение абсолютного числа Т-хелперных лимфоцитов периферической крови, увеличение содержания активированных CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, но уровень CD40⁺-В-лимфоцитов был снижен по сравнению с первичными пациентами.

У пациентов обеих групп выявлено значительное ($p < 0,001$) снижение показателя средней интенсивности флуоресценции HLA-DR на моноцитах периферической крови, что может свидетельствовать о недостаточной способности моноцитарно-макрофагального звена к эффективному процессингу антигена.

Заключение. У больных ИТП выявлены выраженные нарушения количественных параметров клеточного адаптивного иммунитета и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови, играющие важную роль в иммунопатогенезе заболевания.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, врожденный и адаптивный иммунитет, костимулирующая молекула CD40, проточная цитометрия

Для цитирования: Чуксина Ю.Ю., Захаров С.Г., Митина Т.А. Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2025;20(3):76–83.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-76-83>

Features of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in patients with primary autoimmune thrombocytopenia

Yu. Yu. Chuksina, S. G. Zakharov, T. A. Mitina

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

Contacts: Yulia Yuryevna Chuksina tchuxina2009@yandex.ru

Background. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated disease characterized by platelet destruction and impaired thrombopoiesis with the development of varying severity hemorrhagic syndrome. The first line of therapy for ITP patients are glucocorticosteroids, which have limited efficacy and frequent complications. Factors of innate and adaptive immunity play a key role in ITP pathogenesis, the study of which is especially relevant for assessing the immunological reactivity of patients and substantiating new therapeutic approaches in real clinical practice.

Aim. To evaluate the characteristics of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in ITP patients and to identify possible immunological prognostic criteria for the disease course and resistance to glucocorticosteroid therapy.

Materials and methods. In 20 patients with newly diagnosed ITP and in 20 ITP patients with resistance to glucocorticosteroid therapy, the relative and absolute parameters of T-lymphocytes (CD3⁺), B-lymphocytes (CD19⁺), NK cells (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), T-helper cells (CD3⁺CD4⁺), T-cytotoxic (CD3⁺CD8⁺) and NKT (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) subpopulations of peripheral blood lymphocytes, as well as the expression of HLA-DR on lymphocytes and monocytes, CD25 on CD4⁺ T-lymphocytes and CD40 on B-lymphocytes were analyzed using flow cytometry. Thirty healthy individuals were examined as a control group.

Results. In patients with newly diagnosed ITP, a sharp decrease in the absolute number of B cells and T-helper lymphocytes in peripheral blood was observed, and pronounced activation of T-lymphocytes by HLA-DR expression and B-lymphocytes by costimulatory molecule CD40 expression was noted. In patients with glucocorticosteroids resistance, a significant decrease in the absolute number of peripheral blood T-helper lymphocytes, an increase in the content of activated CD3⁺HLA-DR⁺ lymphocytes were also detected, but the level of CD40⁺ B-lymphocytes was reduced compared to primary patients.

In patients of both groups, a significant ($p < 0.001$) decrease in HLA-DR mean fluorescence intensity on peripheral blood monocytes was detected, which may indicate an insufficient ability of monocytes and macrophages to effectively antigen processing.

Conclusion. Patients with ITP have been found to have significant disturbances in the quantitative parameters of cellular adaptive immunity and the functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes, which play an important role in the immunopathogenesis of the disease.

Keywords: immune thrombocytopenia, innate and adaptive immunity, CD40 costimulatory molecule, flow cytometry

For citation: Chuksina Yu.Yu., Zakharov S.G., Mitina T.A. Features of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in patients with primary autoimmune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):76–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-76-83>

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией $< 100 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1–3]. Механизмы нарушения тромбопоэза мегакариоцитами в костном мозге, индукции апоптоза тромбоцитов, приводящие к развитию аутоиммунного характера тромбоцитопении, до конца не изучены.

Значение иммунной системы при ИТП трудно переоценить; исследователями ведется постоянный поиск иммунопатогенетических механизмов, лежащих в основе данной патологии.

Адаптивный иммунный ответ в патогенезе ИТП является ключевым и реализуется в процессе дифференцировки В-клеток памяти в плазматические клетки, секретирующие аутоантитела, а также клеточными цитотоксическими эффекторными механизмами (описана роль цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов

без участия аутоантител при ИТП) [4, 5]. Этот процесс опосредован регуляторными Т-клетками, несостоятельность которых приводит к недостаточному контролю аутоиммунного ответа и нарушению иммунологической толерантности.

Гетерогенные популяции Т-хелперных лимфоцитов, включая Th1/Th17/Th22/T_Н, вносят существенный вклад в патогенез ИТП [6–12]. Но эти профили поляризации Т-хелперов не являются специфичными для данной патологии, так как наблюдаются при других аутоиммунных заболеваниях.

Некоторые клетки врожденного иммунитета могут модулировать аутоиммунные реакции при ИТП. Показано, что подмножество CD16⁺-моноцитов, полученных от пациентов с ИТП, способствует пролиферации IFN- γ ⁺CD4⁺-Т-клеток [13].

Уровень NK-клеток у пациентов с ИТП, по данным литературы, может быть как повышенным, так и сниженным [14–16]. Оценка этих фактов неоднозначна, поскольку NK-клетки не способны лизировать тромбоциты [17].

Первой линией терапии ИТП являются глюкокортикостероидные препараты (ГКС), но эффективность данной терапии ограничена: из 80 % пациентов

с ответом на лечение только у <20 % после отмены ГКС сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в периферической крови (ПК), что, вероятнее всего, связано с невозможностью длительного лечения этими препаратами ввиду побочных явлений [18].

Механизм иммуносупрессии при лечении ГКС включает воздействие на клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, снижение продукции цитокинов (интерлейкины 2, 3, 4, 6 и интерферон γ), миграции лейкоцитов к воспалительному очагу, уменьшая тем самым иммунный ответ на месте воспаления. Кроме этого, ГКС воздействуют на клетки врожденного иммунитета (моноциты и макрофаги), угнетая их способность к фагоцитозу и презентации антигенов. Это ограничивает стимуляцию адаптивного иммунного ответа, который зависит от антигенпрезентирующих дендритных клеток [19].

В настоящее время отсутствует четкий консенсус относительно того, когда следует прекратить терапию 1-й линии ГКС и назначить иное лечение, более подходящее для поддержания длительного ответа [20].

С учетом аутоиммунного характера заболевания, а также иммуносупрессирующего действия ГКС актуальность исследования иммунологических параметров пациентов с ИТП не вызывает сомнения.

Цель исследования — оценить особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов ПК у больных ИТП и выявить возможные иммунологические прогностические критерии течения заболевания и резистентности к терапии ГКС.

Материалы и методы

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошли 20 пациентов с впервые выявленной ИТП и 20 больных ИТП с резистентностью к терапии ГКС. Возраст пациентов составил 33–80 лет, у 67 % пациентов с впервые выявленной ИТП отмечался геморрагический синдром различной степени выраженности. Уровень тромбоцитов в ПК больных определялся в диапазоне $6000–150\,000 \times 10^9/\text{л}$, у 89 % больных обнаружены аутоантитела к тромбоцитарным антигенам (450–640 %). Из 20 пациентов с резистентностью к ГКС 5 больным назначен элтромбопаг. Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

Всем пациентам с ИТП проведено исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов ПК методом многоцветной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов ПК. Проанализированы содержание Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+$), В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+$), NK-клеток ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{CD}56^+$), Т-хелперной ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$), Т-цитотоксической ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$) и NKT-субпопуляций ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{CD}56^+$), содержание активированных

Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+\text{HLA-DR}^+$) в пределах гейта $\text{CD}45^+$ -лимфоцитов. Экспрессию $\text{CD}25$ на Т-хелперных лимфоцитах ($\text{CD}4^+\text{CD}25^+$) определяли в пределах гейта $\text{CD}3^+$ -лимфоцитов, экспрессию костимулирующей молекулы $\text{CD}40$ на В-клетках — в пределах гейта $\text{CD}19^+$ -лимфоцитов.

Исследование экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК проводили по 2 параметрам: оценивали долю моноцитов ПК, экспрессирующих HLA-DR ($\text{CD}14^+\text{HLA-DR}^+$), от всей популяции моноцитов, а также интенсивность экспрессии HLA-DR по параметру средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity).

Статистический анализ

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus Pro 7.6.5.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы (25–75 %) (тест Краскела–Уоллиса). Учитывая небольшие объемы выборок, нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка [21]. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Относительные и абсолютные показатели субпопуляционного состава лимфоцитов ПК у больных ИТП представлены в табл. 1.

У пациентов с впервые выявленной ИТП и резистентностью к препаратам ГКС не выявлено значимых различий по относительным значениям показателей популяционного (Т-, В-, NK-лимфоциты) и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-хелперная ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$), Т-цитотоксическая ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$), субпопуляция NKT-клеток ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{CD}56^+$)) по сравнению с практически здоровыми лицами.

При оценке абсолютных значений нами выявлено статистически значимое снижение количества Т-хелперных лимфоцитов у пациентов как с впервые выявленной ИТП ($p < 0,05$), так и с резистентностью к ГКС ($p < 0,05$) по сравнению с группой практически здоровых лиц. Также мы обнаружили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня популяции В-лимфоцитов у больных впервые выявленной ИТП по сравнению с группой практически здоровых лиц. У пациентов с резистентностью к ГКС этот показатель был несколько выше, чем в группе 1, и статистически не отличался от контрольных значений.

Нами не обнаружено статистически значимых различий в количестве Т-хелперных лимфоцитов, экспрессирующих рецептор интерлейкина 2 ($\text{CD}4^+\text{CD}25^+$), у пациентов обеих групп по сравнению с контрольными значениями. Напротив, содержание активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, оказалось статистически значимо увеличенным ($p < 0,001$) у пациентов обеих изучаемых групп по сравнению с контрольными показателями.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП). Результаты представлены в виде относительного (% клеток от общего числа лимфоцитов CD45⁺) и абсолютного (количество клеток в 1 мкл периферической крови) числа лимфоцитов
Table 1. Parameters of cellular immunity in patients with immune thrombocytopenia (ITP). The results are presented as a relative (% of cells from the total number of CD45⁺ lymphocytes) and absolute (number of cells in 1 μ L of peripheral blood) number of lymphocytes

Показатель Parameter	Первичная ИТП (группа 1; n = 20) Primary ITP (group 1; n = 20)	Резистентность к ГКС (группа 2; n = 20) GCS resistance (group 2; n = 20)	Практически здоровые лица (группа 3; n = 30) Healthy individuals (group 3; n = 30)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /L	6,31 $\pm$ 0,6	7,29 $\pm$ 0,54	6,500 $\pm$ 1,859	1–2: 0,110; 1–3: 0,461; 2–3: 0,340
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	27,5 $\pm$ 2,15	30,4 $\pm$ 1,9	33,3 $\pm$ 5,6%	1–2: 0,153; 1–3: 0,166; 2–3: 0,310
Лимфоциты (абсолютные значения) Lymphocytes (absolute values)	1819,1 $\pm$ 195, 2	2088,0 $\pm$ 203,3	2070,12 $\pm$ 101,3	1–2: 0,167; 1–3: 0,126; 2–3: 0,468
CD3 ⁺ -Т-лимфоциты, % CD3 ⁺ T-lymphocytes, %	72,8 $\pm$ 2,4	69,49 $\pm$ 3,43	74,3 $\pm$ 6,9	1–2: 0,211; 1–3: 0,418; 2–3: 0,264
CD3 ⁺ -Т-лимфоциты (абсолютные значения) CD3 ⁺ T-lymphocytes (absolute values)	1340,2 $\pm$ 153, 4	1520,6 $\pm$ 150,2	1670,7 $\pm$ 131,5	1–2: 0,197; 1–3: 0,151; 2–3: 0,223
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-хелперы, % CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers, %	44,2 $\pm$ 1,62	41,36 $\pm$ 2,36	42,8 $\pm$ 6,8	1–2: 0,158; 1–3: 0,419; 2–3: 0,420
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-хелперы (абсолютные значения) CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers (absolute values)	821,7 $\pm$ 98,5	880,4 $\pm$ 69,2	1125,5 $\pm$ 103,2	1–2: 0,310; 1–3: 0,017; 2–3: 0,025
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-цитотоксические лимфоциты, % CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cytotoxic lymphocytes, %	28,35 $\pm$ 2,1	28,82 $\pm$ 2,27	39,7 $\pm$ 7,8	1–2: 0,438; 1–3: 0,081; 2–3: 0,091
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-цитотоксические лимфоциты (абсолютные значения) CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cytotoxic lymphocytes (absolute values)	514,1 $\pm$ 74,6	551, 6 $\pm$ 48,6	537,9 $\pm$ 56,4	1–2: 0,334; 1–3: 0,398; 2–3: 0,426
Иммунорегуляторный индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺ CD4 ⁺ /CD8 ⁺ immunoregulatory index	1,67 $\pm$ 0,14	1,70 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,26	1–2: 0,441; 1–3: 0,473; 2–3: 0,487
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -NK-лимфоциты, % CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK-lymphocytes, %	12,4 $\pm$ 2,01	13,86 $\pm$ 1,83	14,2 $\pm$ 7,0	1–2: 0,292; 1–3: 0,402; 2–3: 0,481
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -NK-лимфоциты (абсолютные значения) CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK-lymphocytes (absolute values)	264,9 $\pm$ 54,2	276,4 $\pm$ 42,0	328,7 $\pm$ 18,4	1–2: 0,432; 1–3: 0,132; 2–3: 0,126
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -NKT- лимфоциты, % CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NKT-lymphocytes, %	7,52 $\pm$ 1,09	7,53 $\pm$ 1,12	5,0 $\pm$ 1,2	1–2: 0,497; 1–3: 0,059; 2–3: 0,061
CD19 ⁺ -В-лимфоциты, % CD19 ⁺ B-lymphocytes, %	11,14 $\pm$ 1,297	14,63 $\pm$ 3,17	11,79 $\pm$ 2,31	1–2: 0,153; 1–3: 0,402; 2–3: 0,232
CD19 ⁺ -В-лимфоциты (абсолютные значения) CD19 ⁺ B-lymphocytes (absolute values)	179,2 $\pm$ 34,0	205,4 $\pm$ 35,7	271,6 $\pm$ 29,6	1–2: 0,294 1–3: 0,021; 2–3: 0,076

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Первичная ИТП (группа 1; n = 20) Primary ITP (group 1; n = 20)	Резистентность к ГКС (группа 2; n = 20) GCS resistance (group 2; n = 20)	Практически здоровые лица (группа 3; n = 30) Healthy individuals (group 3; n = 30)	p
CD4 ⁺ CD25 ⁺ -клетки в пределах CD3 ⁺ , % CD4 ⁺ CD25 ⁺ cells within CD3 ⁺ , %	15,37 ± 1,6	18,09 ± 1,5	19,10 ± 2,4	1–2: 0,106; 1–3: 0,097; 2–3: 0,359
Активированные CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -Т-лимфоциты в пределах CD45 ⁺ -лимфоцитов, % CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ activated T-lymphocytes within CD45 ⁺ -lymphocytes, %	11,92 ± 1,33	14,02 ± 1,96	6,3 ± 0,7	1–2: 0,185; 1–3: 0,0003 ; 2–3: 0,0004
CD40 ⁺ -клетки в пределах CD19 ⁺ , % CD40 ⁺ cells within CD19 ⁺ , %	31,87 ± 5,3	21,28 ± 3,6	13,13 ± 4,22	1–2: 0,049 ; 1–3: 0,004 ; 2–3: 0,070

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГКС — глюкокортикостероиды. Жирным выделены статистически значимые различия.

Note. Here and in table 2: GCS — glucocorticosteroids. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Таблица 2. Экспрессия молекулы HLA-DR на моноцитах периферической крови (CD14⁺HLA-DR⁺) у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в пределах гейта CD45⁺, медиана [25 %; 75 %]

Table 2. HLA-DR expression on peripheral blood monocytes (CD14⁺HLA-DR⁺) in patients with immune thrombocytopenia (ITP) within CD45⁺ gate, median [25 %; 75 %]

Показатель Parameter	Впервые выявленная ИТП (группа 1; n = 20) Newly diagnosed ITP (group 1; n = 20)	Резистентность к терапии ГКС (группа 2; n = 20) GCS resistance (group 2; n = 20)	Практически здоровые лица (группа 3; n = 30) Healthy individuals (group 3; n = 30)	p		
				1–2	1–3	2–3
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ -моноциты, % CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ monocytes, %	94,55 [92,44; 96,90]	96,00 [94,10; 96,67]	94,80 [93,00; 97,30]	0,717	1,000	1,000
Средняя интенсивность флуоресценции HLA-DR, у. е. HLA-DR mean fluorescence intensity, c. u.	116,17 [104,80; 150,50]	113,56 [59,00; 135,88]	348,20 [213,80; 507,00]	1,000	0,002	0,006

Содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, было статистически значимо выше у больных впервые выявленной ИТП по сравнению с пациентами с резистентностью к ГКС ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,01$), что может свидетельствовать об их компенсаторном увеличении при выраженном снижении В-клеток в абсолютном выражении. У пациентов с резистентностью к препаратам ГКС этот показатель снижался, но статистически значимо не отличался от группы контроля.

Данные об особенностях экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах ПК представлены в табл. 2.

Не получено значимых различий в содержании моноцитов ПК, экспрессирующих HLA-DR-антиген, между исследуемыми группами пациентов с ИТП и практически здоровыми лицами. При исследовании средней интенсивности флуоресценции молекулы HLA-DR на моноцитах выявлено, что у пациентов

как с впервые выявленной ИТП, так и с резистентностью к ГКС этот показатель значительно ниже (в 3 раза) по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,01$).

Обсуждение

Для больных впервые выявленной ИТП характерны выраженное снижение абсолютных, но не относительных показателей субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов, популяции В-лимфоцитов, высокая доля активированных по HLA-DR-антигену Т-лимфоцитов, высокая доля В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40.

Не получено значительных отклонений в содержании NK-клеток у пациентов с ИТП. По данным литературы, у больных ИТП обнаружены как повышенные, так и пониженные уровни NK-клеток [14–16].

Группа больных ИТП с резистентностью к ГКС также характеризовалась значительным снижением

абсолютных, но не относительных показателей субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов, увеличением доли активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), но отсутствием значимого снижения числа В-лимфоцитов, в том числе содержания их субпопуляции, экспрессирующей CD40.

Молекула CD40 является источником костимулирующих сигналов В-клеток, которая вовлекается в активацию в результате контактного взаимодействия с Т-хелперным лимфоцитом. При связывании CD40 с лигандом (CD154) генерируется костимулирующий сигнал, приводящий в итоге к активации и пролиферации В-клеток под действием комплекса цитокинов, из которых ведущим является, в частности, интерлейкин 4, происходит реализация дифференцировочной программы в антителообразующие клетки [22]. Помимо В-клеток, CD40 экспрессируется разнообразными типами клеток (дендритные, фолликулярные дендритные, моноциты, макрофаги, тучные, фибробласты и эндотелиальные). Взаимодействия CD40-CD154 могут влиять на опосредованные Т-клетками эффекторные функции; усиливать регуляцию костимулирующих молекул и активировать макрофаги, NK-клетки и эндотелий, а также участвовать в органоспецифических аутоиммунных заболеваниях, отторжении трансплантата и атеросклерозе [23]. Тромбоциты сами по себе могут влиять на аутоиммунный ответ при ИТП, так как выступают в качестве медиаторов иммунных и воспалительных реакций [24].

Тромбоциты обычно экспрессируют CD40L только при активации, но у пациентов с ИТП наблюдались более высокие исходные уровни этого показателя [25]. По данным некоторых исследований, ингибирование CD40L было успешным в подавлении продукции аутоантител, опосредованной Т- и В-клетками при ИТП даже при лечении рефрактерных форм заболевания [26, 27].

Таким образом, у пациентов в дебюте ИТП нами установлено усиление активационного потенциала В-лимфоцитов, который может снижаться под действием терапии ГКС даже при развитии резистентности.

Усиление экспрессии CD40 на В-лимфоцитах может иметь компенсаторный эффект на снижение абсолютного количества В-лимфоцитов, так как при взаимодействии с соответствующим лигандом CD154 на Т-хелперных лимфоцитах, как отмечено выше, инициируется процесс В-клеточной пролиферации [22].

Ранее нами было показано, что при ИТП также наблюдается усиление активационного потенциала Т-лимфоцитов ПК, определяемого по экспрессии костимулирующей молекулы CD28 на субпопуляциях Т-хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов, у пациентов как с впервые выявленной ИТП, так и с резистентностью к ГКС [28].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что моноциты с уменьшенной или отсутствующей экспрессией молекул HLA-DR не могут выполнять антигенпредставляющую функцию

и не обладают способностью продуцировать воспалительные медиаторы в ответ на соответствующие стимулы [29]. По данным некоторых публикаций, уменьшение экспрессии HLA-DR на моноцитах коррелирует с увеличением риска инфекционных осложнений у пациентов с травмой, ожогами, при панкреатите, сепсисе [30, 31]. Аналогичный эффект наблюдали при осложнениях в сердечно-сосудистой хирургии и после трансплантации органов [32–34].

По нашим данным, у больных ИТП выявлено значительное увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR, что может являться компенсаторной реакцией Т-клеток на снижение количественных показателей Т-хелперных лимфоцитов.

С другой стороны, нами отмечено выраженное снижение интенсивности экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК, что демонстрирует ингибирование их способности к антигенпрезентации чужеродных или аутоантигенов. Можно предположить, что при миграции моноцитов из кровеносного русла в ткани, где происходят аутоиммунные процессы, они превращаются в тканевые макрофаги со сниженными функциональными свойствами, не способными к эффективному процессингу антигена и фагоцитозу, что также влияет на процессы избыточного синтеза аутоантител к антигенам тромбоцитов в органах-мишенях.

Заключение

1. У пациентов с впервые выявленной ИТП обнаружены нарушения адаптивного звена клеточного иммунитета, выражающиеся в количественном дефиците популяции В-клеток и субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов ПК, при этом отмечена выраженная активация Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR-антигена и В-лимфоцитов по экспрессии костимулирующей молекулы CD40, что может иметь компенсаторный характер.
2. У пациентов с резистентностью к препаратам ГКС также выявлены количественный дефицит субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов ПК, значительное увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), хотя не отмечено выраженного снижения абсолютного количества В-лимфоцитов и активации пула CD40⁺-В-клеток.
3. У пациентов с впервые выявленной ИТП и резистентностью к препаратам ГКС отмечены выраженные нарушения системы врожденного иммунитета, свидетельствующие о недостаточной способности моноцитарно-макрофагального звена к эффективному процессингу антигена и фагоцитозу.
4. Анализ относительных характеристик клеточного иммунитета не всегда позволяет адекватно оценить выраженность обнаруженных патологических изменений. Следовательно, для полной картины необходимо проводить исследование абсолютных величин иммунологических параметров.

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

1. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 04.02.2024).
2. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. М.: Гематологический научный центр, 2014. 131 с.
Kovaleva L.G., Pustovaya E.I., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlhof's disease. Moscow: Gematologicheskii nauchnyi tsentr, 2014. 131 p. (In Russ.).
3. Provan D., Arnold D., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–808. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812
4. Zhao C., Li X., Zhang F. et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica* 2008;93(9):1428–30. DOI: 10.3324/haematol.12889
5. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
6. Ogawara H., Handa H., Morita K. et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003;71(4):283–8. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00138.x
7. Wang T., Zhao H., Ren H. et al. Type 1 and type 2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2005;90(7):914–23.
8. Guo Z.X., Chen Z.P., Zheng C.L. et al. The role of Th17 cells in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2009;82(6):488–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01229.x
9. Zhang J., Ma D., Zhu X. et al. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009;94(9):1326–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.007823
10. Cao J., Chen C., Zeng L. et al. Elevated plasma IL-22 levels correlated with Th1 and Th22 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Clin Immunol* 2011;141(1):121–3. DOI: 10.1016/j.clim.2011.05.003
11. Hu Y., Li H., Zhang L. et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol* 2012;73(6):629–35. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.015
12. Audia S., Rossato M., Santegoets K. et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;124(18):2858–66. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563445
13. Zhong H., Bao W., Li X. et al. CD16⁺ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;120(16):3326–35. DOI: 10.1182/blood-2012-06-434605
14. Semple J.W., Bruce S., Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991;37(4):258–62. DOI: 10.1002/ajh.2830370409
15. Garcia-Suarez J., Prieto A., Reyes E. et al. Severe chronic autoimmune thrombocytopenic purpura is associated with an expansion of CD56⁺CD3⁺ natural killer cells subset. *Blood* 1993;82(5):1538–45.
16. Ebbo M., Audonnet S., Grados A. et al. NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Clin Immunol* 2017;177:18–28. DOI: 10.1016/j.clim.2015.11.005
17. Olsson B., Andersson P.O., Jernas M. et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9(9):1123–4. DOI: 10.1038/nm921
18. Kuter D.J. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Ann Blood* 2021;6(7):1–21. DOI: 10.21037/aob-21-23
19. Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2):16. DOI: 10.3390/jcm6020016
20. Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. *Онкогематология* 2023;18(4):233–43. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243
Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):233–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243
21. Ядгаров М.Я., Кузовлев А.Н., Берикашвили Л.Б. и др. Важность оценки закона распределения данных: теория и практическое руководство. *Анестезиология и реаниматология* 2021;(2):136–42. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021021136
Yadgarov M.Ya., Kuzovlev A.N., Berikashvili L.B. et al. Importance of data distribution normality test: theory and practical guide. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2021;(2):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology2021021136
22. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 452
Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 452. (In Russ.).
23. Grewal I.S., Flavell R.A. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 1998;16:111–35. DOI: 10.1146/annurev.immunol.16.1.111
24. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ Res* 2018;122(2):337–51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
25. Frelinger A.L. 3rd, Grace R.F., Gerrits A.J. et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. *Blood* 2015;126(7):873–9. DOI: 10.1182/blood-2015-02-628461
26. Kuwana M., Nomura S., Fujimura K. et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(4):1229–36. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2167
27. Kuwana M., Kawakami Y., Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;101(2):621–3. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2157
28. Чуксина Ю.Ю., Захаров С.Г., Митина Т.А., Хмелевская А.Н. Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у больных иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология* 2024;19(4):108–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114
Chuksina Yu.Yu., Zakharov S.G., Mitina T.A., Khmelevskaya A.N. Clinical and prognostic significance of T-regulatory cells and CD28 expression on T-lymphocytes in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):108–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114
29. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. Т. 4. С. 220.

- Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Chereshev V.A. Cytometric analysis in clinical immunology. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2011. Vol. 4. P. 220. (In Russ.).
30. Клочкова-Абелянц С.А., Суржикова Г.С. Экспрессия HLA-DR-антигенов на моноцитах периферической крови как показатель состояния иммунной системы при гипохромной анемии. Политравма 2012;2:59–67.
Klochkova-Abelyants S.A., Surzhikova G.S. Expression of HLA-DR antigens on peripheral blood monocytes as an indicator of the state of the immune system in hypochromic anemia. Politravma = Polytrauma 2012;2:59–67. (In Russ.).
 31. Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В. и др. Изменения экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе. Медицинская иммунология 2008;10(4–5):379–87.
DOI: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-379-388
Zurochka A.V., Kotlyarov A.N., Kuvaytsev M.V. et al. Changes of HLA-DR antigen expression on monocytes in children and their clinical significance in sepsis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia) 2008;10(4–5):379–87. (In Russ.).
DOI: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-379-388
 32. Strohmeyer J.C., Blume C., Meisel C. et al. Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. Cytometry 2003;53(1):54–62.
DOI: 10.1002/cyto.b.10031
 33. Hoffman J.A., Weinberg K.I., Azen C.G. et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral blood monocytes and the risk of pneumonia in pediatric lung transplant recipients. Transpl Infect Dis 2004;6(4):147–55. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2004.00069.x
 34. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Яздовский В.В. и др. Клинико-иммунологические параллели при перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов. Казанский медицинский журнал 2016;97(4):514–8.
DOI: 10.17750/KMJ2016-514
Chuksina Yu.Yu., Moskalets O.V., Yazdovsky V.V. et al. Clinical and immunological parallels in periprosthetic infection after total large joints arthroplasty. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2016;97(4):514–8. (In Russ.).
DOI: 10.17750/KMJ2016-514

Вклад авторов

Ю.Ю. Чуксина, Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Yu.Yu. Chuksina, T.A. Mitina: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

S.G. Zakharov: concept and design development, verification of critical intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Чуксина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>

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>

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).

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 M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (protocol No. 6 dated 12.05.2022).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Инвазивные микозы у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина, Г.А. Клясова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4***Контакты:** Дарья Александровна Миронова mrnvdaria@gmail.com

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – неперенная составляющая лечения ряда гематологических заболеваний. За последние годы отмечаются рост трансплантационной активности по всему миру, увеличение доли альтернативных доноров. Несмотря на противогрибковую профилактику, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток сохраняется высокий риск развития инвазивного микоза.

В обзоре представлено современное состояние проблемы по факторам риска, частоте и структуре инвазивных микозов у этой категории больных.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, инвазивный микоз, противогрибковая профилактика, инвазивный аспергиллез, нейтропения, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Миронова Д.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы. Онкогематология 2025;20(3):84–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Invasive fungal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells: current state of the problem

D.A. Mironova, L.A. Kuzmina, G.A. Klyasova*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Daria Aleksandrovna Mironova mrnvdaria@gmail.com

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a standard treatment option for a variety of hematological disorders. In recent years, there has been observed an increase in transplantation activity worldwide as well as in use of alternative donors. Despite introduction of antifungal prophylaxis, recipients of allogeneic hematopoietic stem cells still have a high risk of invasive fungal disease.

This review represents risk factors, frequency and structure of invasive fungal disease in this category of patients.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, invasive fungal disease, antifungal prophylaxis, invasive aspergillosis, neutropenia, graft-versus-host disease

For citation: Mironova D.A., Kuzmina L.A., Klyasova G.A. Invasive fungal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells: current state of the problem. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):84–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Введение

Число проводимых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) неуклонно растет в последние годы. Согласно отчету Европейского общества трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation Society, EBMT) число алло-ТГСК в 2019 г. выросло в 9 раз

по сравнению с 1990 г. (рис. 1, а) [1]. Так, в 1990 г. выполнено 2137 алло-ТГСК, а в 2019 г. — 19 798. Также увеличилось число стран, выполняющих алло-ТГСК: в 1990 г. алло-ТГСК выполняли в 143 клинических центрах 20 стран, а в 2019 г. — уже в 700 центрах 51 страны. Кроме того, с 2015 г. отмечается ежегодный прирост числа алло-ТГСК от альтернативных доноров

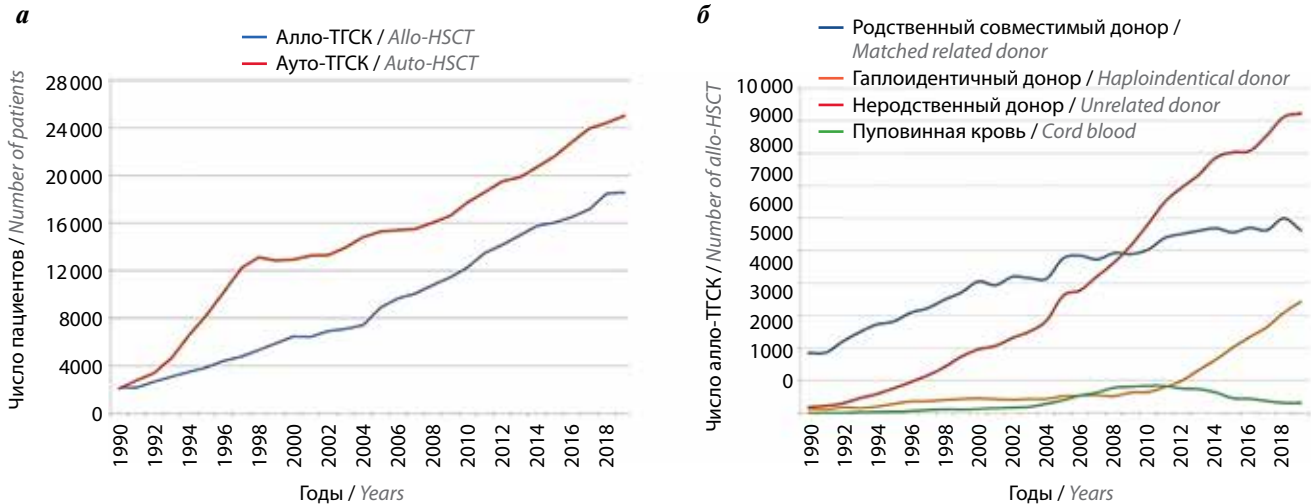


Рис. 1. Число трансплантаций аллогенных (алло-ТГСК) и аутологичных (ауто-ТГСК) гемопоэтических стволовых клеток с 1990 по 2019 г. (а) и зависимость от типа донора (б) по данным Европейского общества трансплантации костного мозга [1]

Fig. 1. Transplantation activity from 1990 to 2019 (a) and due to donor type (b), European Bone Marrow Transplantation Society data [1]. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

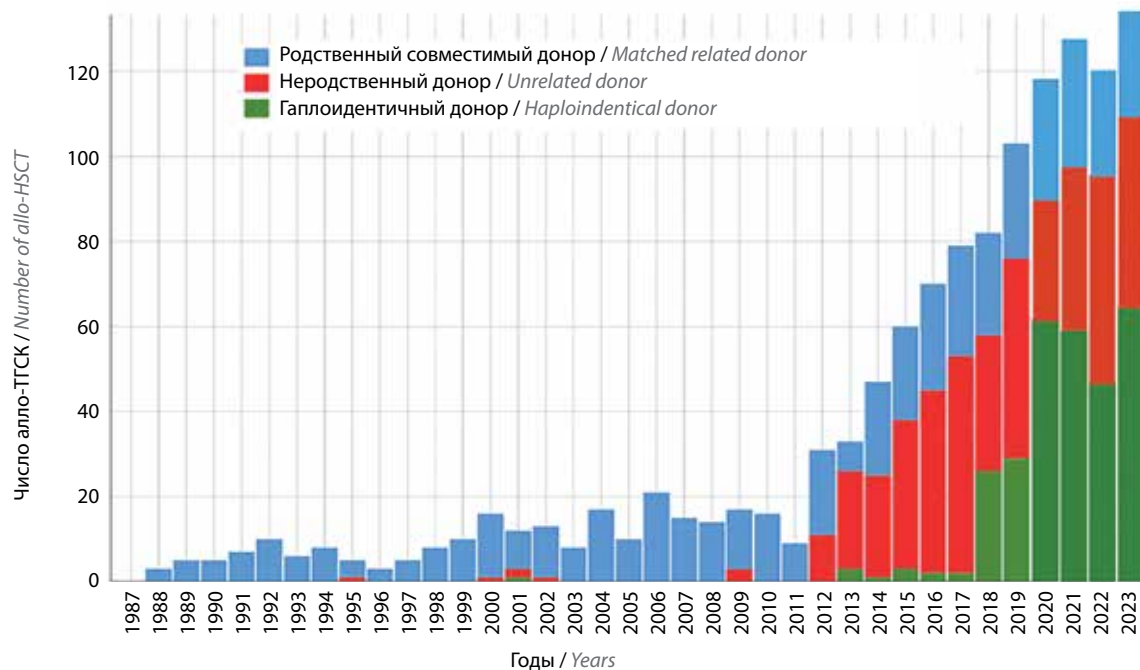


Рис. 2. Динамика трансплантационной активности в НМИЦ гематологии: собственные данные. Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 2. Transplantation activity in National Medical Research Center for Hematology, Moscow, own unpublished data. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(рис. 1, б). Так, в 2019 г. выполнено 1625 алло-ТГСК от родственных доноров, из них 42 % – от гаплоидентичных доноров. С 2018 по 2019 г. число алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров увеличилось на 11 %, от неродственных доноров – всего на 1,2 %, а от родственных НЛА-идентичных, напротив, сократилось на 6 %. Также выбор источника трансплантата у пациентов с гаплоидентичным донором изменился в сторону использования периферических гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на 17,8 %, а применение костного мозга, наоборот, уменьшилось на 6,8 %.

Тенденция увеличения трансплантационной активности регистрируется и в России. В 2018 г. в нашей стране было выполнено 606 алло-ТГСК, и этот показатель был в 6 раз выше по сравнению с 2003 г. [2]. В НМИЦ гематологии также отмечается рост числа выполняемых алло-ТГСК с увеличением доли трансплантаций от альтернативных доноров [3]. До 2012 г. число алло-ТГСК составляло не более 20 в год, но с 2014 г. наблюдается их увеличение, и с 2018 г. выполняется более 80 алло-ТГСК в год, а в 2023 г. выполнено 140 алло-ТГСК (рис. 2). С 2009 по 2023 г.

практически половина (48 %) алло-ТГСК в НМИЦ гематологии была выполнена от неродственных доноров.

Частота, спектр возбудителей и факторы риска инвазивных микозов

Пациенты после алло-ТГСК предрасположены к развитию инвазивных микозов (ИМ) различной этиологии на разных этапах иммунной реконституции [4, 5]. Частота ИМ у пациентов после алло-ТГСК, по данным разных исследований, варьирует от 3,4 до 14 %, причем в большинстве случаев их развитие происходит на фоне противогрибковой профилактики [6–14].

Многоцентровые исследования по анализу частоты, структуры и спектра ИМ у пациентов в разные сроки после алло-ТГСК крайне разнообразны (табл. 1). В дизайн одних исследований включены одновременно пациенты после ауто-ТГСК и алло-ТГСК, других — только после алло-ТГСК. В некоторых исследованиях не представлены данные о проводимой противогрибковой профилактике и атрибутивной летальности.

Одно из первых крупных многоцентровых ретроспективных исследований было проведено в Испании и включило 395 пациентов только после алло-ТГСК (1996–2000 гг.) [9]. Большинство пациентов ($n = 314$; 79 %) в период нейтропении не получали профилактику антимикотиками с активностью против плесневых грибов. Частота развития ИМ составила 14 %. В структуре ИМ доминировал инвазивный аспергиллез (ИА) — 64 %; далее следовали инвазивный кандидоз (ИК) — 24 %, мукормикоз — 6 % и ИМ, вызванные другими возбудителями, — 6 %. Развитие ИА преобладало на поздних сроках (>90 дней) после приживления трансплантата — 49 %; на ранних сроках после приживления (21–90 дней) — 32 %; до приживления (<21 дня) — 19 %.

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании (1999–2003 гг., Италия) при анализе 1249 пациентов после алло-ТГСК частота ИМ была ниже и составила 8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–9,4), из них ИМ плесневой этиологии — 6,7 % (95 % ДИ 5,4–8,2; $n = 84$), дрожжевой — 1,1 % (95 % ДИ 0,6–1,8; $n = 14$) [10]. Авторы исследования проанализировали распределение ИМ у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от типа донора. Наибольшая частота ИМ отмечена после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров — 9,2 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 69$); далее — от неродственных HLA-идентичных доноров — 7,1 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 23$); меньше — от гаплоидентичных доноров — 3,3 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 6$). Всего среди пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК зарегистрирован 121 случай ИМ. Аналогично упомянутому исследованию из Испании в структуре ИМ преобладал ИА (81 %), далее следовали ИК (14 %), фузариоз (3 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (2 %). Среди пациентов с возникшим ИМ профилактику флуконазолом получали 47 (39 %),

местными полиенами — 29 (24 %), итраконазолом — 25 (21 %), липосомальным амфотерицином В — 10 (8 %), вориконазолом — 6 (5 %), другими антимикотиками — 4 (3 %). Большинство ИМ, вызванных плесневыми грибами (64 %), и половина ИМ, вызванных дрожжевыми грибами, развились после 100-го дня. Общая летальность среди всех пациентов после алло-ТГСК составила 5,7 % (95 % ДИ 4,5–7,1), но среди пациентов с ИМ достигла 72 % (95 % ДИ 63,0–80,6). Летальность от ИА составила 77,2 % (95 % ДИ 67,0–85,5), от ИК — 57,1 % (95 % ДИ 31,1–80,4). Исследователи также сравнили результаты летальности пациентов с ИМ, получавших для профилактики системные антимикотики ($n = 92$) и местные полиены ($n = 29$). Летальность больных с ИМ, возникшим на фоне профилактики антимикотиками системного действия, была статистически значимо выше (78 %) в сравнении с пациентами, у которых ИМ развился на фоне профилактики местными полиенами (52 %; отношение рисков (ОР) 4,89; 95 % ДИ 1,53–15,6; $p = 0,01$). Авторы исследования связывают полученные результаты летальности с тем, что системная профилактика флуконазолом снижала вероятность развития ИК, но могла предрасполагать к развитию другой тяжелой инфекции, к которой относится ИА.

В проспективное многоцентровое исследование TRANSNET (США) включены 16 200 пациентов после ТГСК (2001–2006 гг.), из них после алло-ТГСК — 6666 [7]. Авторами проанализированы 2 когорты пациентов с ИМ после ТГСК: в 1-ю когорту включены 875 пациентов с ИМ и ТГСК до 2001 г., во 2-ю — 639 пациентов после ТГСК, выполненной в 2001–2006 гг. Анализ профилактики антимикотиками не входил в задачи исследования. Частота ИМ в течение 12 мес после ауто-ТГСК и алло-ТГСК проанализирована только среди 639 больных и составила 3,4 (0,9–13,2) %. В отличие от предыдущего исследования наибольшая кумулятивная частота ИМ в течение 12 мес после ТГСК зарегистрирована при трансплантациях от гаплоидентичных доноров и составила 8,1 %; далее — от неродственных HLA-идентичных доноров (7,7 %), родственных HLA-идентичных доноров (5,8 %); у пациентов после ауто-ТГСК — всего 1,2 % (рис. 3).

Среди пациентов после ТГСК, выполненной до 2001 г. (1-я когорта), выявлено 983 ИМ у 875 реципиентов ГСК, из которых доказанных ИМ — 56 % ($n = 554$) случаев, вероятных — 44 % ($n = 429$). В структуре ИМ преобладал ИА (43 %; $n = 425$), далее следовали ИК (28 %; $n = 276$), мукормикоз (8 %; $n = 77$), фузариоз (3 %; $n = 31$) и ИМ, вызванные другими дрожжами и плесневыми грибами (21 %; $n = 205$). Среди возбудителей ИА преобладали *Aspergillus fumigatus* — 44 % (187 из 425), далее следовали *Aspergillus niger* (9 %; $n = 36$), *Aspergillus flavus* (7 %; $n = 31$), *Aspergillus terreus* (5 %; $n = 22$). Более чем 1 видом *Aspergillus* были обусловлены 6 % ($n = 27$) случаев ИА. Наиболее распространенным возбудителем при ИК были *Candida glabrata*

Таблица 1. Частота, основные возбудители и исходы инвазивных микозов (ИМ) у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по данным литературы
Table 1. Incidence, etiology and outcomes of invasive fungal disease (IFD) in recipients of hematopoietic stem cells according to literature

Авторы, страна Authors, country	Тип исследования, годы Type and year of trial	Число пациен- тов Number of patients	Противогрибковая профилактика Antifungal prophylaxis	Частота ИМ, % IFD incidence, %	Основные варианты ИМ Type of IFD	Атрибутивная летальность (в течение 90 дней), % Attributable mortality (during 90 days), %
R. Martino и соавт., Испа- ния [9] R. Martino et al., Spain [9]	Ретроспектив- ное, 1996–2000 Retrospective, 1996–2000	395 (алло- ТГСК) 395 (allo-HSCT)	73 % флуконазол, 17 % итра- коназол, 4 % амфотерицин В 73 % fluconazole, 17 % itraconazole, 4 % amphotericin B	14	64 % ИА, 20 % ИК, 6 % мукор- микоз, 6 % ИМ, вызванные другими возбудителями 64 % IA, 20 % IC, 6 % mucormycosis, 6 % IFD caused by other pathogens	Нет данных No data
L. Pagano и соавт., Италия [10] L. Pagano et al., Italy [10]	Ретроспектив- ное, 1999–2003 Retrospective, 1999–2003	1249 (алло- ТГСК) 1249 (allo-HSCT)	39 % флуконазол, 24 % мест- ные полиены, 21 % итракона- зол, 8 % липосомальный амфотерицин В, 5 % ворико- назол, 3 % другое 39 % fluconazole, 24 % topical polyenes, 21 % itraconazole, 8 % liposomal amphotericin B, 5 % voriconazole, 3 % other	8	81 % ИА, 14 % ИК, 3 % фузари- оз, 2 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 81 % IA, 14 % IC, 3 % fusariosis, 2 % IFD caused by other mold fungi	72 (нет данных) 72 (no data)
D. P. Kontoyiannis и соавт., США [7] D. P. Kontoyiannis et al., USA [7]	Проспективное, 2001–2005 Prospective, 2001–2005	9534 (авто- ТГСК); 6666 (алло-ТГСК) 9534 (auto- HSCT); 6666 (allo-HSCT)	Нет данных No data	3,4	43 % ИА, 28 % ИК, 8 % мукор- микоз, 10 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 43 % IA, 28 % IC, 8 % mucormycosis, 10 % IFD caused by other mold fungi	51
D. Neofytos и соавт., США [6] D. Neofytos et al., USA [6]	Проспективное, 2004–2007 Prospective, 2004–2007	234 (авто-ТГСК и алло-ТГСК) 234 (auto-HSCT and allo-HSCT)	Нет данных No data	Нет данных No data	57 % ИА, 25 % ИК, 7 % мукор- микоз, 8 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 57 % IA, 25 % IC, 7 % mucormycosis, 8 % IFD caused by other mold fungi	80
M. Nucci и соавт., Брази- лия [11] M. Nucci et al., Brazil [11]	Проспективное, 2007–2009 Prospective, 2007–2009	378 (алло- ТГСК) 378 (allo-HSCT)	81 % флуконазол, 1 % итра- коназол, 4 % вориконазол, 4 % амфотерицин В 81 % fluconazole, 1 % itraconazole, 4 % voriconazole, 4 % amphotericin B	11	35 % фузариоз, 30 % ИА, 17 % ИК, 12 % гиахофтомикоз 35 % fusariosis, 30 % IA, 17 % IC, 12 % hyalohyphomycosis	Нет данных No data
C. Girmenia и соавт., Италия [8] C. Girmenia et al., Italy [8]	Проспективное, 2008–2010 Prospective, 2008–2010	1858 (алло- ТГСК) 1858 (allo-HSCT)	75 % флуконазол, 14 % пре- параты, активные в отноше- нии плесневых грибов, 5 % вторичная профилактика 75 % fluconazole, 14 % mold-active antifungals, 5 % secondary prophylaxis	9	81 % ИА, 11 % ИК, 4 % мукор- микоз, 2 % фузариоз, 1 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами, 1 % редкие дрожжи 81 % IA, 11 % IC, 4 % mucormycosis, 2 % fusariosis, 1 % IFD caused by other mold fungi, 1 % rare yeasts	46,3

Окончание табл. 1
End of table 1

Авторы, страна Authors, country	Тип исследования, годы Type and year of trial	Число пациен- тов Number of patients	Противогрибковая профилактика Antifungal prophylaxis	Частота ИМ, % IFD incidence, %	Основные варианты ИМ Type of IFD	Атрибутивная летальность (в течение 90 дней), % Attributable mortality (during 90 days), %
L. Gao и соавт., Китай [14] L. Gao et al., China [14]	Проспективное, 2011 Prospective, 2011	1053 (алло- ТГСК) 1053 (allo-HSCT)	61 % флуконазол, 22 % итраконазол, 19 % вориконазол 61 % fluconazole, 22 % itraconazole, 19 % voriconazole	9	33 % ИА, 13 % ИК, 54 % ИМ не идентифицированы 33 % IA, 13 % IC, 54 % of IFD not identified	31,3 (нет данных) 31.3 (no data)
S. Kuster и соавт., Швейцария [12] S. Kuster et al., Switzerland [12]	Проспективное, 2009–2013 Prospective, 2009–2013	479 (алло- ТГСК) 479 (allo-HSCT)	Нет данных No data	8,5	8,5 % ИМ, вызванные плесне- выми грибами; 2,3 % ИК 8.5 % IFD caused by molds; 2.3 % IC	60
L. Souza и соавт., Бразилия [13] L. Souza et al., Brazil [13]	Проспективное, 2015–2016 Prospective, 2015–2016	71 (алло-ТГСК) 71 (allo-HSCT)	68 % флуконазол, 17 % микафунгин, 11 % препараты, активные в отношении плесневых грибов 68 % fluconazole, 17 % micafungin, 11 % mold-active antifungals	11	50 % ИА, 38 % ИК, 12 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 50 % IA, 38 % IC, 12 % IFD caused by other mold fungi	Нет данных No data

Примечание. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ИА — инвазивный аспергиллез; ИК — инвазивный кандидоз; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; IA — invasive aspergillosis; IC — invasive candidiasis; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

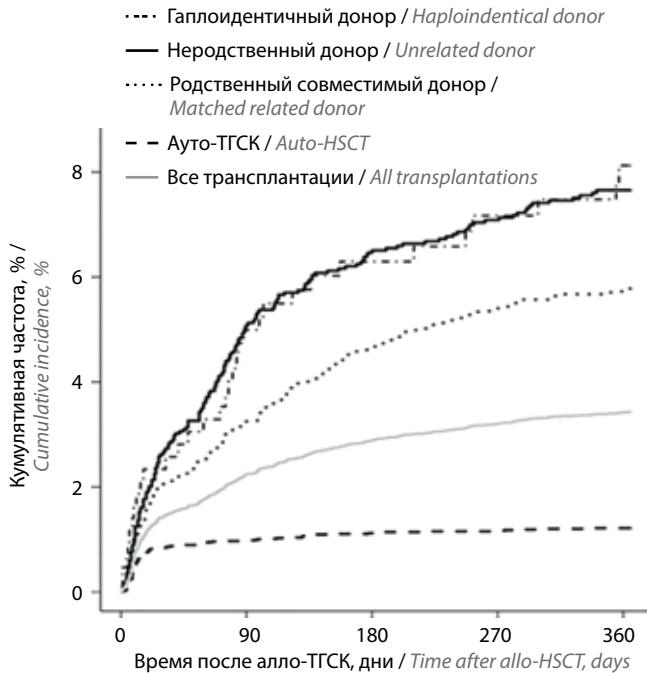


Рис. 3. Кумулятивная частота инвазивных микозов в течение 12 мес среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток от разных доноров [7]. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 3. Cumulative incidence of invasive fungal disease within 12 months among hematopoietic stem cell recipients depending on donor [7]. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

(33 %; $n = 92$), далее следовали *Candida albicans* (20 %; $n = 55$). В более ранние сроки после ТГСК возникал ИК (61-й день), далее следовали ИА (99-й день), фузариоз (123-й день) и мукормикоз (135-й день). В течение 60 дней до диагностики ИМ нейтропения зарегистрирована в 57 % ($n = 563$) случаев, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — в 61 % ($n = 590$). В 70 % ($n = 606$) случаев ИМ развился у пациентов после миелоаблативного предтрансплантационного режима кондиционирования. Также проведен анализ частоты ИМ в зависимости от трансплантационной активности центра. К группе высокого риска развития ИМ исследователи отнесли центры, у которых в структуре трансплантаций доля алло-ТГСК составляла ≥ 44 % (44–91 %), к группе низкого риска — < 44 % (2–39 %). В каждом центре, включенном в исследование, вне зависимости от градации центров выполнено не менее 20 ауто-ТГСК. Частота ИМ в центрах высокого риска составила 6 %, в центрах низкого риска — 3 %. Выявлены сезонные изменения в кумулятивной частоте ИМ, наиболее высокой она была с мая по август 2004 г. — 4,9 %.

В другом многоцентровом проспективном исследовании, РАТН (США), авторы проанализировали структуру ИМ среди реципиентов алло-ТГСК и ауто-ТГСК [6]. С 2004 по 2007 г. включены 234 пациента, у которых развилось 250 эпизодов ИМ. Большинству

(68,8 %) пациентов выполнена алло-ТГСК, включая 39,1 % ($n = 63$) — от родственного HLA-идентичного донора; 36,6 % ($n = 59$) — от неродственного HLA-идентичного донора; 19,3 % ($n = 31$) — от неродственного частично совместимого донора; 5 % ($n = 8$) — от гаплоидентичного донора. У 36 % ($n = 58$) пациентов развилась острая РТПХ (ОРТПХ) II–IV степеней или хроническая РТПХ (хрРТПХ). В структуре ИМ ведущую позицию занимал также ИА — 59,2 % ($n = 148$), далее следовали ИК — 24,8 % ($n = 62$), мукормикоз — 7,2 % ($n = 18$) и микозы, вызванные другими плесневыми грибами, — 6,8 % ($n = 17$). В этом исследовании в более ранний период отмечено развитие ИА с медианой 83 (3–6542) дня, далее следовали ИК — 108 (0–2219) дней, мукормикоз и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами, — 162 (7–932) дня. Наиболее высокая 12-недельная атрибутивная летальность отмечена у пациентов с ИМ, вызванным редкими плесневыми грибами, — 80 % (12 из 15 пациентов), далее следовали мукормикоз — 64,3 % (9 из 14 пациентов), ИК — 48,9 % (22 из 45 пациентов), ИА — 35,5 % (38 из 107 пациентов) ($p < 0,001$).

В Бразилии в ходе многоцентрового проспективного исследования (2007–2009 гг.) кумулятивная частота ИМ у 378 пациентов после алло-ТГСК в течение 1-го года составила 11 % с медианой времени развития 53 (19–232) дня [11]. У больных преобладала профилактика флуконазолом (81 %), реже назначали другие антимикотики (вориконазол — 4 %, амфотерицин В — 4 %, итраконазол — 1 %). Примечательно, что в структуре ИМ доминировал фузариоз (35 %), далее следовали ИА (30 %) и ИК (17 %). Частота фузариоза составила 5,2 %, ИК — 2,4 %, ИА — 2,3 %. В 2015 г. в проспективном исследовании этой же группой авторов проанализированы данные 71 пациента после алло-ТГСК [13]. Частота ИМ осталась прежней и составила 11,3 %, но в их структуре 1-е место занял ИА (50 %), далее следовали ИК (38 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (12 %). Различия в структуре ИМ в разные периоды исследования в одних и тех же центрах Бразилии авторы объясняют поздним внедрением определения галактоманнана — теста ранней диагностики ИА — в лабораторную практику.

В крупномасштабном многоцентровом проспективном исследовании в Италии проанализированы данные 1858 пациентов только после алло-ТГСК, проведенной с 2008 по 2010 г. [8]. В период нейтропении первичная противогрибковая профилактика реципиентам аллогенных ГСК проводилась в 75,4 % ($n = 1401$) случаев флуконазолом, в 14,1 % ($n = 263$) — антимикотиками с активностью против плесневых грибов. Вторичная профилактика антимикотиками назначена 4,9 % ($n = 92$) пациентов, у 5,5 % ($n = 102$) профилактика отсутствовала. ИМ развился у 8,8 % ($n = 164$) пациентов. В структуре ИМ также преобладал ИА — 81,1 % ($n = 133$), далее следовали ИК — 11 % ($n = 18$), мукормикоз — 3,7 % ($n = 6$), фузариоз — 1,8 % ($n = 3$) и по 1 микозу, вызванному грибами *Scedosporium* spp.,

Scopulariopsis spp., *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum capitatum*. Частота ИМ в течение года после алло-ТГСК составила 8,8 %, на 100-й день – 6,7 %, на 40-й день – 5,1 %. Среди пациентов, которым в период нейтропении не проводилась первичная профилактика антимикотиками с активностью в отношении плесневых грибов, кумулятивная частота ИМ в течение года после алло-ТГСК была выше и достигла 8,9 % (95 % ДИ 7,9–10,15) против 4,5 % (95 % ДИ 4,14–5,48) в группе больных, которым она проводилась ($p = 0,02$). Всего выявлено 164 ИМ, из них 57 % ($n = 94$) – в первые 40 дней после алло-ТГСК, с 40-го по 100-й день – 24 % ($n = 39$), после 100-го дня – 19 % ($n = 31$). Кумулятивная частота ИМ в первые 40 дней после алло-ТГСК была наиболее высокой и составила 5,1 %, с 40-го по 100-й день – 1,9 %, после 100-го дня – 2,9 %. В зависимости от источника трансплантата частота ИМ была наиболее высокой при использовании пуповинной крови и достигала 17,3 %; далее распределение было следующим: при ГСК от неродственных доноров – 11,8 %, гаплоидентичных доноров – 8,2 %, HLA-идентичных родственных доноров – 4,6 %. В исследование включены 30 трансплантационных центров. Медиана числа выполненных трансплантаций в каждом из них составила 48,5 (9–228). Центры, включившие в исследование более 48 алло-ТГСК, относили к центрам с высокой трансплантационной активностью. Из 15 таких центров в исследование включен 1381 (74,3 %) пациент, из 15 центров с низкой активностью – 477 (25,7 %). В центрах с высокой трансплантационной активностью частота ИМ в течение 12 мес составила 9,9 % (95 % ДИ 8,41–11,57); с низкой активностью – 5,7 % (95 % ДИ 3,83–7,99 %; $p = 0,004$). При однофакторном анализе риск развития ИМ в первые 40 дней после алло-ТГСК

был выше в центрах с высокой трансплантационной активностью по сравнению с центрами с низкой активностью (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,31–4,39), однако данный фактор не подтвердил значимость в процессе многофакторного анализа (ОР 1,85; 95 % ДИ 0,98–3,48; $p = 0,06$).

Также авторами проведен подробный анализ ИМ у пациентов с РТПХ. Профилактика ИМ антимикотиками с активностью против плесневых грибов назначена только 133 (20,7 %) из 641 пациентов с оРТПХ II–IV степеней или хрРТПХ умеренной и тяжелой степеней. В многофакторный анализ не включался такой фактор, как отсутствие профилактики. Наиболее высокая частота ИМ отмечена у больных с оРТПХ с дальнейшим переходом в хрРТПХ, достигнув 19,4 % (25 из 129 больных) (рис. 4, а). У пациентов с оРТПХ частота ИМ составила 7,2 % (28 из 388 больных), а наиболее низкая частота ИМ была у пациентов с хрРТПХ *de novo* – 3,2 % (4 из 124). Также проведен анализ частоты ИМ у пациентов с РТПХ в зависимости от донора ГСК, включая родственных HLA-идентичных и альтернативных доноров (рис. 4, б). Среди пациентов с оРТПХ частота ИМ статистически значимо увеличивалась с 2,3 % после трансплантаций от родственных HLA-идентичных доноров до 10 % от альтернативных доноров ($p = 0,0039$). При развитии оРТПХ с переходом в хрРТПХ получены сходные значения. Наиболее высокая частота ИМ регистрировалась после трансплантаций от альтернативных доноров в сравнении с родственными HLA-идентичными донорами (25,3 % против 10 %; $p = 0,06$). В группе пациентов с хрРТПХ различий в частоте ИМ после трансплантаций от родственных HLA-идентичных или альтернативных доноров не выявлено (3 и 3,5 % соответственно).

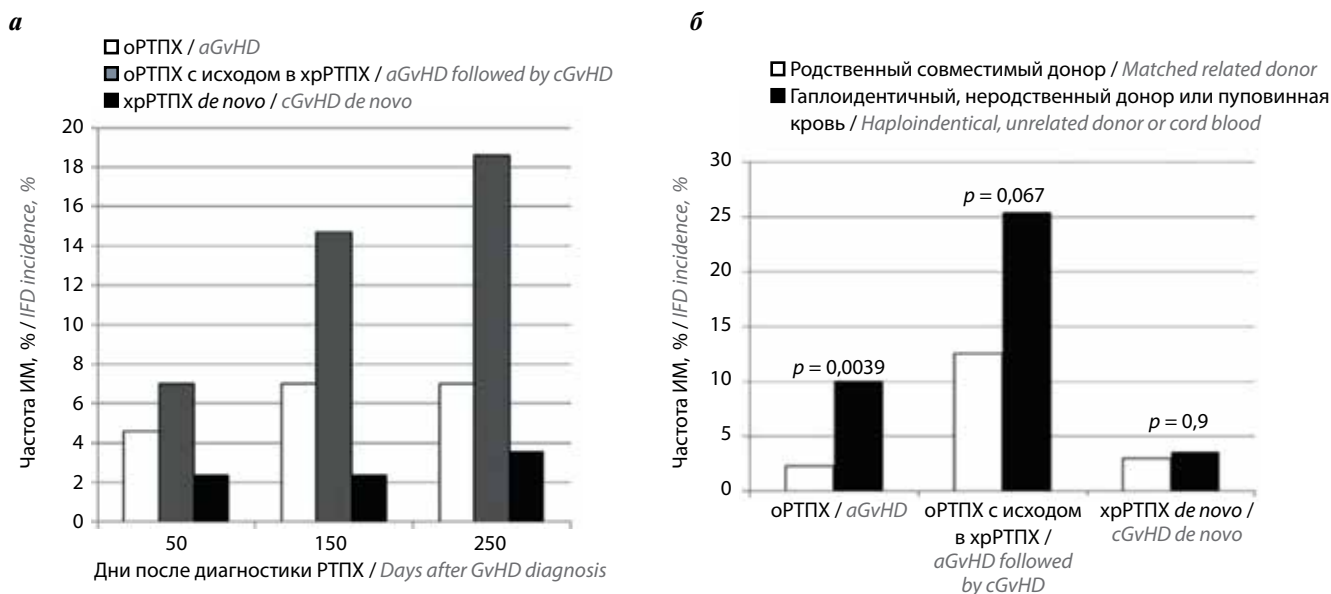


Рис. 4. Кумулятивная частота инвазивных микозов (ИМ) у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от варианта РТПХ, сроков ее развития (а) и типа донора (б) [8]. оРТПХ – острая РТПХ; хрРТПХ – хроническая РТПХ

Fig. 4. Cumulative incidence of invasive fungal disease (IFD) in patients with graft-versus-host disease (GvHD) depending on the GvHD type and terms of its development (a) and donor type (b) [8]. aGvHD – acute GvHD; cGvHD – chronic GvHD

Также в этом исследовании доказано, что риск возникновения ИМ в течение 6 мес после развития РТПХ у пациентов был больше при оРТПХ III–IV степеней (12,3 %) по сравнению с группой пациентов с оРТПХ II степени (7,1 %; $p = 0,049$). Реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) не оказалась значимым фактором развития ИМ после 100-го дня алло-ТГСК (ОР 1,85; 95 % ДИ 0,98–3,5; $p = 0,06$). При многофакторном анализе показано, что факторами риска развития ИМ у реципиентов аллогенных ГСК были пожилой возраст, отсутствие ремиссии острого лейкоза на этапе проведения алло-ТГСК, использование в качестве источника трансплантата пуповинной крови или ГСК от альтернативных доноров, диагностика ИМ в течение 180 дней до проведения алло-ТГСК, развитие оРТПХ, Т-клеточная деплеция трансплантата *ex vivo*. Общая летальность среди пациентов с ИМ на 100-й день после диагностики ИМ составила 46,3 % (76 из 164 пациентов), атрибутивная летальность – 20,7 %.

В России с 2012 по 2014 г. проведено многоцентровое исследование (RIFI) по анализу ИМ среди 138 пациентов после алло-ТГСК [15]. Частота ИМ у этой когорты больных составила 14,5 %, преимущественно за счет ИА (11,6 %). Показано, что основная доля ИМ развивалась вне нейтропении в период РТПХ и составила 12,8 %. Факторами риска развития ИМ после алло-ТГСК была терапия глюкокортикостероидами ($p = 0,006$) в дозе >1 мг/кг/сут ($p = 0,01$).

В крупном многоцентровом исследовании рабочей группы ЕВМТ проведен анализ частоты только случаев ИК у 28 542 пациентов после алло-ТГСК с 2000 по 2012 г. [16]. К 100-му дню после трансплантации кандидемия диагностирована у 347 (1,2 %) пациентов с медианой возникновения 22 (1–100) дня после алло-ТГСК. К значимым факторам риска возникновения кандидемии отнесены женский пол (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,7; $p = 0,007$); применение костного мозга или пуповинной крови в качестве источника трансплантата (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,8; $p = 0,007$ для костного мозга и ОР 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,8; $p = 0,002$ для пуповинной крови); Т-клеточная деплеция *ex vivo* (ОР 4,4; 95 % ДИ 2,8–6,9; $p < 0,001$); Т-клеточная деплеция *in vivo* (ОР 2; 95 % ДИ 1,5–2,5; $p < 0,0001$); Т-клеточная деплеция *ex vivo* и *in vivo* (ОР 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,1; $p < 0,0001$); применение тотального облучения тела в режиме кондиционирования (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,7; $p = 0,01$); оРТПХ (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,3–2,4; $p = 0,0006$). При анализе этих факторов выявлено, что кумулятивная частота кандидемии при их отсутствии составила 0,49 % (95 % ДИ 0,24–0,94); при наличии 1 фактора риска – 0,91 % (95 % ДИ 0,71–1,14); 2 факторов – 1,36 % (95 % ДИ 1,15–1,6); 3 и более – 2,14 % (95 % ДИ 0,24–0,94). Пятилетняя летальность вне связи с рецидивом была значимо выше среди пациентов с кандидемией по сравнению с больными без нее и составила 22,5 % (95 % ДИ 17–28) против 13,5 % (95 % ДИ 13–14; $p < 0,0001$) соответственно, а общая выживаемость – 45,6 %

(95 % ДИ 39–52) против 53,4 % (95 % ДИ 53–54; $p = 0,0003$) соответственно. В ходе многофакторного анализа доказано, что кандидемия была независимым фактором риска повышения общей летальности (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,2–2,3; $p = 0,001$).

Учеными из Франции в ходе многофакторного анализа продемонстрировано, что фактором риска развития ИА на ранних сроках в течение первых 40 дней после алло-ТГСК было отсутствие приживления трансплантата (отношение шансов (ОШ) 16,4; 95 % ДИ 2,9–92,6; $p = 0,002$); с 40-го по 100-й день после приживления – развитие оРТПХ; после 100-го дня – оРТПХ III–IV степеней (ОШ 6,9; 95 % ДИ 3,1–15,3; $p < 0,001$), возникновение вторичной нейтропении (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,1–4,1; $p = 0,02$), трансплантация ЦМВ-серопозитивному реципиенту аллогенных ГСК от серонегативного донора (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,0–2,5; $p = 0,04$) [17]. Время между констатацией оРТПХ и развитием ИА в более поздний период составило 158 (98–401) дней. В данном исследовании также проанализировано значение режима кондиционирования. По результатам многофакторного анализа тотальное облучение тела было значимым фактором развития ИА (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,1–2,4; $p = 0,01$).

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании рабочей группы, ЕВМТ (1998–2004 гг.), проанализирован режим предтрансплантационного кондиционирования, но среди пациентов, имевших ИА в анамнезе до алло-ТГСК ($n = 129$) [18]. Достоверно показано, что использование миелоаблативного режима кондиционирования ассоциировано с риском прогрессирования ИА на ранних сроках после трансплантации (до 30-го дня) по сравнению с режимом пониженной интенсивности. Вероятность прогрессирования ИМ в группе пациентов после трансплантации в миелоаблативном режиме составила 15 %, а после режима пониженной интенсивности – 7 % (ОР 3,4; 95 % ДИ 0,98–12; $p = 0,054$).

Анализ частоты ИМ и факторов их развития после алло-ТГСК выполнен во многих одноцентровых исследованиях. Так, в России М.О. Попова и соавт. ретроспективно проанализировали данные 80 пациентов в возрасте 15–25 лет после алло-ТГСК с 2013 по 2014 г. Частота ИМ в течение года после алло-ТГСК составила 15 %, в течение 2 лет – 18,8 % ($n = 15$) [19]. В этиологии ИМ преобладали *Aspergillus* spp. (80 %; $n = 12$), реже детектировали *Candida* spp. (13,3 %; $n = 2$) и *Pneumocystis jirovecii* (6,7 %; $n = 1$). Статистически значимыми факторами развития ИМ ($p < 0,033$) были возраст менее 18 лет, незлокачественные заболевания системы крови (апластическая анемия, бета-талассемия), проведение ТГСК в рецидиве основного заболевания, нейтропения IV степени >20 дней и оРТПХ. Общая выживаемость пациентов с ИМ в течение 12 нед составила 93,3 %.

В другом одноцентровом ретроспективном исследовании (Италия) частота ИМ среди 523 пациентов после алло-ТГСК в период 2004–2020 гг. составила

10,3 % [20]. Кумулятивная частота ИМ варьировала на разных сроках после трансплантации и составила на 30-й день 4,1 %, на 180-й день — 8,1 %, на 365-й день — 9,6 %. Таким образом, продемонстрировано увеличение частоты ИМ в более поздние сроки после алло-ТГСК. Также выявлены различия в частоте ИМ в течение года после алло-ТГСК в зависимости от донора. Наиболее высокая частота ИМ отмечена при трансплантациях от гаплоидентичных (16,8 %) и неродственных HLA-идентичных (11,4 %) доноров, реже — от родственных HLA-идентичных доноров (3,2 %). При многофакторном анализе значимым фактором, подтвердившим влияние на риск развития ИМ, оказался только тип донора ($p = 0,015$) (рис. 5). Развитие ИМ оказало влияние на общую выживаемость в течение 1-го года — 32,8 % в группе больных с ИМ против 54,6 % у больных без ИМ ($p < 0,001$). Атрибутивная летальность составила 20,7 %.

Также проведены исследования по оценке вероятности развития ИМ не только в зависимости от режима предтрансплантационного кондиционирования, но и режима профилактики РТПХ в сочетании с типом донора. В 2023 г. рабочая группа Центра международных исследований трансплантации гемопоэтических клеток и костного мозга проанализировала данные 2765 пациентов после алло-ТГСК [21]. В зависимости от донора и режима профилактики РТПХ в исследование включены 757 реципиентов аллогенных ГСК от гаплоидентичных доноров с назначением циклофосфида (ЦФ) после трансплантации, 403 — от род-

ственных HLA-совместимых доноров с назначением ЦФ после алло-ТГСК и 1605 — от родственных HLA-идентичных доноров с профилактикой ингибиторами кальциневрина. Частота ИМ, вызванных дрожжами, была выше при использовании ЦФ после алло-ТГСК у пациентов с гаплоидентичным (5,2 %) и родственным HLA-идентичным (2,2 %) донором, чем при профилактике РТПХ ингибиторами кальциневрина у реципиентов аллогенных ГСК от родственных HLA-идентичных доноров (1,9 %; $p = 0,001$). Аналогичные результаты получены по ИМ плесневой этиологии. Частота ИМ была выше при назначении ЦФ после трансплантации у пациентов с гаплоидентичным (3,7 %) и родственным HLA-идентичным (2,9 %) донором, чем при использовании ингибиторов кальциневрина у реципиентов аллогенных ГСК от родственных HLA-идентичных доноров (1,7 %; $p = 0,04$). В то же время значимость между когортами не подтверждалась при оценке частоты ИМ в зависимости от даты восстановления количества нейтрофилов или начала оРТПХ. Развитие ИМ увеличивало риск летального исхода в течение 2 лет после алло-ТГСК в группах больных, которым проводили профилактику ЦФ при алло-ТГСК от гаплоидентичных (ОР 4,06; 95 % ДИ 2,18–7,56; $p < 0,0001$) и родственных HLA-идентичных (ОР 4,70; 95 % ДИ 2,01–11,0; $p < 0,0001$) доноров, в сравнении с больными без ИМ после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров и профилактикой ингибиторами кальциневрина. В заключение стоит отметить, что наиболее высокая частота ИМ была у реципиентов ГСК от гаплоидентичных и родственных HLA-идентичных доноров при условии использования ЦФ после алло-ТГСК по сравнению с профилактикой ингибиторами кальциневрина у пациентов после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров. Таким образом, в рамках масштабного исследования показано, что отдельные комбинации типа донора и схем профилактики РТПХ также оказывают влияние на риск развития ИМ.

Ряд исследований посвящен оценке влияния ИМ в анамнезе до трансплантации на выживаемость после алло-ТГСК. В многоцентровое проспективное исследование в рамках EBMT включены 1439 пациентов после алло-ТГСК (2016–2021 гг.), из них у 87 (6 %) до трансплантации диагностирован ИА [22]. Группы больных с ИА и без ИА в анамнезе были однородны по всем показателям за исключением типа донора: в группе пациентов с ИА преобладали алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров ($p = 0,004$). Частота развития ИА среди всех пациентов на 100-й день после алло-ТГСК составила 1,9 % (95 % ДИ 1,3–2,7), через год после алло-ТГСК — 3,5 % (95 % ДИ 2,6–4,5). При многофакторном анализе значимыми факторами риска развития ИА после алло-ТГСК были трансплантация от гаплоидентичного донора (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,8–14; $p = 0,003$), Т-клеточная деплеция трансплантата с использованием анти timoцитарного

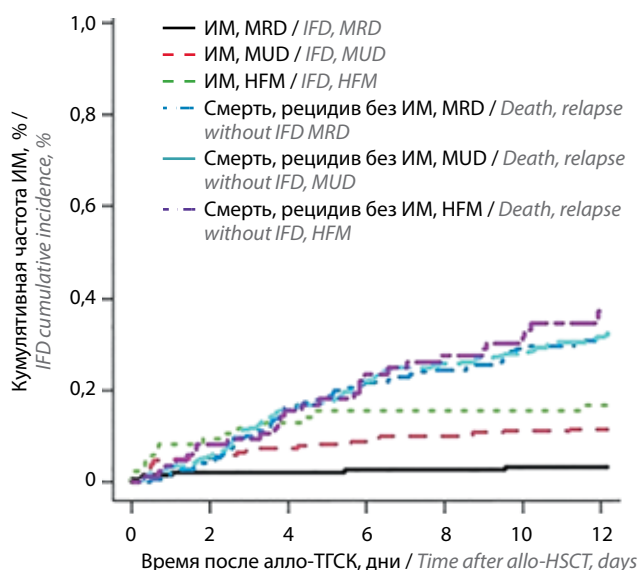


Рис. 5. Кумулятивная частота развития инвазивного микоза (ИМ) в зависимости от типа донора [20]. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; MRD — родственный HLA-идентичный донор; MUD — неродственный HLA-идентичный донор; HFM — гаплоидентичный донор

Fig. 5. Cumulative incidence of invasive fungal disease (IFD) depending on the donor type [20]. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MRD — related HLA-identical donor; MUD — unrelated HLA-identical donor; HFM — haploidentical donor

глобулина или алемтузумаба (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,0–4,0; $p = 0,04$). Частота рецидивов гематологического заболевания не различалась среди больных с ИА и без ИА до алло-ТГСК (23,2 % против 18,3 %; $p = 0,19$). Различия получены по летальности вне связи с рецидивом в группе пациентов с ИА в анамнезе и без ИА до алло-ТГСК (17,3 % против 11,2 %; $p = 0,009$), а также безрецидивной выживаемости (59,4 % против 70,4 %; $p = 0,02$). Тем не менее большинство больных с ИА в анамнезе имели благоприятные результаты по ОВ в течение 1-го года после алло-ТГСК – 68,8 % (95 % ДИ 57,8–77,4) против 79,0 % у пациентов без ИА до алло-ТГСК (95 % ДИ 76,7–81,1; ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,5; $p = 0,01$). Авторами исследования подчеркнуто, что большинство пациентов с ИА в анамнезе до алло-ТГСК после трансплантации были живы в течение года (68,8 %). Следовательно, наличие ИМ в анамнезе до алло-ТГСК не следует рассматривать как противопоказание к проведению трансплантации.

Инвазивный микоз – инфекция прорыва

В последнее время появляется все больше работ по регистрации ИМ на фоне применения антимикотиков ввиду активного проведения противогрибковой профилактики как в период нейтропении, так и при назначении глюкокортикостероидов больным с РТПХ. ИМ относится к инфекции прорыва, если его развитие происходит на фоне применения любого противогрибкового препарата, включая профилактику, вне зависимости от спектра активности используемого антимикотика [23].

При анализе аутопсийного материала 355 пациентов после ТГСК в 1998 г. было выявлено, что при профилактике флуконазолом ($n = 178$) преобладали случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, по сравнению с группой без профилактики ($n = 177$), с частотой 29 % против 18 % (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,23–0,81; $p = 0,009$) [24]. Позднее в многоцентровых исследованиях было отмечено значительное увеличение частоты ИМ, вызванных плесневыми грибами (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,19–5,13; $p = 0,01$) с преобладанием в этиологии *Aspergillus* spp. (81 %) над *Candida* spp. (14 %) [10]. Внедрение в клиническую практику новых антимикотиков также индуцирует изменения в этиологии ИМ. Так, при анализе 24 микологически подтвержденных случаев ИМ (2017 г.), возникших на фоне профилактики антимикотиками, показано увеличение доли *non-Aspergillus* spp. в структуре возбудителей ИМ по сравнению с пациентами без противогрибковой профилактики (76 % против 44 %; $p = 0,003$) [25]. Большинство случаев ИМ возникли на фоне профилактики вориконазолом (66 %; $n = 16$), остальные – позаконазолом (33 %; $n = 8$). У пациентов, получавших профилактику вориконазолом или позаконазолом, в спектре возбудителей преобладали редкие плесневые грибы (*Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*) – 31 %, а в группе без профилактики их доля была всего 8 %

($p = 0,03$). Среди пациентов с ИА, возникшим на фоне профилактики антимикотиками, на 1-м месте в структуре возбудителей были *A. ustus* (43 %; $n = 3$), в группе без профилактики – *A. fumigatus* (50 %; $n = 24$). Выделение *A. ustus* отмечено только у пациентов, получавших противогрибковую профилактику ($p = 0,001$).

В одноцентровом исследовании (США) после алло-ТГСК ИМ развился на фоне профилактики вориконазолом у 10 (14 %) из 71 пациента [26]. В их число вошли 5 случаев *Candida glabrata*, 2 – *Rhizopus* spp. и по 1 случаю *Cunninghamella* spp., *Candida krusei* и *Mucor* spp. Медиана длительности профилактики вориконазолом составила 117 (12–956) дней. Вероятность развития ИМ в течение года после начала профилактики вориконазолом достигла 18 %. В другом одноцентровом ретроспективном исследовании M.D. Bergamasco и соавт. ИМ как инфекция прорыва развился у 17 (8,9 %) из 191 пациента после алло-ТГСК, включая ИА (4,2 %; $n = 8$); фузариоз – у 3,1 % ($n = 6$); ИК – у 1 % ($n = 2$); трихоспороноз – у 0,5 % ($n = 1$) [27].

В одноцентровом исследовании R.S. Roth и соавт. ретроспективно проанализировали данные 515 пациентов после алло-ТГСК с 2010 по 2019 г. [28]. Профилактика проводилась флуконазолом (47,4 %), позаконазолом (23,8 %), вориконазолом (10,7 %), изавуконазолом (0,6 %), эхинокандинами (13,0 %), липосомальным амфотерицином В (4,5 %). У пациентов с РТПХ согласно принятому в трансплантационном центре протоколу профилактика антимикотиками отменялась при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут. У 48 (9,3 %) больных развился 51 случай ИМ, включая ИА (67 %; $n = 34$), мукомикоз (18 %; $n = 9$), а также ИМ, вызванный другими плесневыми грибами (15 %; $n = 8$). Из числа всех эпизодов ИМ в 35 (68,6 %) случаях он верифицирован как инфекция прорыва, включая ИА (62,8 %; $n = 22$) и ИМ, вызванные *non-Aspergillus* spp. (37,2 %; $n = 13$). Среди 35 случаев ИМ как инфекций прорыва в 74,3 % ($n = 26$) проводилась профилактика азолами с активностью против плесневых грибов, в 20 % ($n = 7$) – эхинокандином, в 5,7 % ($n = 2$) – липосомальным амфотерицином В. Частота ИМ плесневой этиологии в течение года после алло-ТГСК составила 7 %, включая ИА (4,9 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (2,1 %). Факторами риска развития ИМ были наличие ИМ до алло-ТГСК (ОР 4,06; $p = 0,004$) и оРТПХ $\geq$ II степени (ОР 3,52; $p < 0,001$). Летальность в течение 1 года у пациентов с ИМ была значимо выше по сравнению с пациентами без ИМ и составила 48 % (23 из 48) против 31,5 % (147 из 467) соответственно ($p = 0,02$). Предикторами летального исхода были рецидив гематологического заболевания (ОР 7,47; $p < 0,001$), оРТПХ (ОР 1,51; $p = 0,001$), ЦМВ-серопозитивный статус реципиента (ОР 1,47; $p = 0,03$) и диагностика ИМ после алло-ТГСК (ОР 3,94; $p < 0,001$).

Летальность в течение 12 нед после развития ИМ составила 35,4 %.

В масштабное многоцентровое проспективное исследование CAESAR, проведенное в Китае в 2011 г., включены 1053 пациента после алло-ТГСК [14, 29]. Для первичной противогрибковой профилактики преобладало назначение флуконазола (64 %; $n = 429$), далее следовали итраконазол – 15 % ($n = 103$), вориконазол – 10 % ($n = 71$), каспофунгин – 0,6 % ($n = 4$), амфотерицин В – 0,3 % ($n = 2$); у 18,5 % – комбинация антимикотиков ($n = 151$). Для вторичной профилактики назначались вориконазол (46,4 %; $n = 32$), итраконазол (24,6 %; $n = 17$), комбинация антимикотиков (21,6 %; $n = 19$), флуконазол (11,6 %; $n = 8$), каспофунгин (8,7 %; $n = 6$), амфотерицин В (1,4 %; $n = 1$). Профилактика не проводилась у 14 % ($n = 147$) пациентов. Частота ИМ составила 30,5 % ($n = 321$) с медианой развития на 45-й (16–93-й) день после алло-ТГСК, из них ИМ был классифицирован как доказанный у 1,2 % ($n = 13$) пациентов, вероятный – у 7,7 % ($n = 81$), возможный – у 21,6 % ($n = 227$). Частота ИМ в течение 6 мес после трансплантации была статистически значимо выше у пациентов без противогрибковой профилактики (68,6 %) в сравнении с пациентами, получавшими первичную (22,7 %) и вторичную (38,6 %; $p = 0,0001$) профилактику антимикотиками соответственно.

В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Швейцарии с 2009 по 2013 г., проанализированы данные 479 пациентов после 498 алло-ТГСК [12]. В посттрансплантационном периоде зарегистрирован 41 случай ИМ. Кумулятивная частота ИМ, вызванных плесневыми грибами, составила 8,5 % (95 % ДИ 5,2–12,8), ИК – 2,3 % (95 % ДИ 1,2–4,1). В структуре ИМ доля инфекций с детекцией плесневых грибов составила 75,6 % с медианой развития на 99-й (51–254-й) день, а с выделением дрожжевых грибов – 24,4 % с медианой развития на 23-й (15–249-й) день. Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ оказались развитие ИМ, вызванных плесневыми грибами, по сравнению с дрожжами (ОР 4,10; 95 % ДИ 1,23–13,65; $p = 0,02$); возникновение ИМ в поздние сроки после алло-ТГСК (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,01–1,15; $p = 0,03$); терапия глюкокортикостероидами ≥ 1 мг/кг/сут (ОР 5,09; 95 % ДИ 1,88–13,78; $p = 0,001$) и реактивация ЦМВ в течение 1 мес до развития ИМ (ОР 2,86; 95 % ДИ 1,10–7,46; $p = 0,03$). Из всех случа-

ев ИМ в 46 % ($n = 19$) он верифицирован как инфекция прорыва, а кумулятивная частота его развития составила 4,6 %. Среди 19 случаев ИМ как инфекции прорыва большинство (84 %; $n = 16$) были обусловлены плесневыми грибами, а дрожжами – всего 16 % ($n = 3$). Атрибутивная летальность на 12-й неделе после развития ИМ была наиболее высокой при ИА (60 %) и ИМ, вызванном грибами *non-Aspergillus* (54,6 %); ниже – при ИК (20 %).

В другое многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование (Италия) включены 133 пациента с кандидемией, из них у 23 (17,3 %) проведена алло-ТГСК [30]. Кандидемия как инфекция прорыва отмечена в 59 (44,3 %) эпизодах, у 74 (55,7 %) пациентов отсутствовала профилактика антимикотиками. В структуре возбудителей преобладал *Candida non-albicans* (66,9 %). Частота кандидемий, вызванных *C. krusei*, была статистически значимо выше у пациентов, получавших профилактику антимикотиками (18,6 %), по сравнению с группой без профилактики (4,1 %; $p = 0,006$). Частота кандидемий, вызванных флуконазолрезистентными штаммами *Candida* spp., составила 28 % и была статистически значимо выше в группе ИМ как инфекции прорыва, чем в группе без профилактики (20,8 %; $p = 0,04$).

Заключение

У реципиентов аллогенных ГСК частота ИМ варьирует от 1 до 14 %. Выявлено, что после алло-ТГСК от гаплоидентичных или неродственных частично совместимых доноров частота ИМ выше, чем после алло-ТГСК от родственных совместимых доноров. Наблюдается низкая частота ИМ в период нейтропении, и основная доля ИМ возникает у пациентов с РТПХ с преобладанием в структуре ИА. Развитие ИМ встречается преимущественно на поздних сроках после алло-ТГСК – после 100-го дня. Факторами риска в развитии ИМ являются тип донора, возраст, трансплантация вне ремиссии гематологического заболевания, использование ГСК пуповинной крови, Т-клеточная деплеция *ex vivo* и *in vivo*, но наиболее значимый из них – развитие оРТПХ. На фоне активного применения антимикотиков для профилактики регистрируются ИМ как инфекции прорыва. Их частота достигает 18 % с увеличением доли *non-Aspergillus* spp. в этиологии ИА. Атрибутивная летальность больных с ИМ после алло-ТГСК остается высокой и варьирует от 30 до 80 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(7):1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
2. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(1-S1):180.

- Mendeleeva L.P., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. et al. Analysis of transplantation activity in the Russian Federation for 2018 (report of the interregional register). *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(1-S1):180. (In Russ.).
3. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(3):299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311
- Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. et al. Implementation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors from Russian and foreign registries. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(3):299–311. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311
4. Rubinstein S.M., Culos K.A., Savani B., Satyanarayana G. Failing fungal disease post hematopoietic cell transplant: review of prophylactic strategies. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):123–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.222
5. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
6. Neofytos D., Horn D., Anaissie E. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;4(3):265–73. DOI: 10.1086/595846
7. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263
8. Girmenia C., Raiola A.M., Piciocchi A. et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):872–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.004
9. Martino R., Subirá M., Rovira M. et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002;116(2):475–82. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03259.x
10. Pagano L., Cairn M., Nosari A. et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study – Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1161–70. DOI: 10.1086/522189
11. Nucci M., Garnica M., Gloria A.B. et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(8):745–51. DOI: 10.1111/1469-0691.12002
12. Kuster S., Stampf S., Gerber B. et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis* 2018;20(6):e12981. DOI: 10.1111/tid.12981
13. Souza L., Nouér S.A., Morales H. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses* 2021;64(3):252–6. DOI: 10.1111/myc.13205
14. Gao L., Sun Y., Meng F. et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):97. DOI: 10.1186/s13045-016-0305-y
15. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1-S1):19.
- Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilieva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2016;61(1-S1):19. (In Russ.).
16. Cesaro S., Tridello G., Blijlevens N. et al. Incidence, risk factors, and long-term outcome of acute leukemia patients with early candidemia after allogeneic stem cell transplantation: a study by the acute leukemia and infectious diseases working parties of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2018;67(4):564–72. DOI: 10.1093/cid/ciy150
17. Robin C., Cordonnier C., Sitbon K. et al. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: a study from the Surveillance des Aspergilloses Invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):354–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.028
18. Martino R., Parody R., Fukuda T. et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108(9):2928–36. DOI: 10.1182/blood-2006-03-008706
19. Попова М.О., Екушов К.А., Айзильниекс О.В. и др. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(1):44–51. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51
- Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzilnieks O.V. et al. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2016;3(1):44–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51
20. Busca A., Cinatti N., Gill J. et al. Management of invasive fungal infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Turin experience. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;11:805514. DOI: 10.3389/fcimb.2021.805514
21. Papanicolaou G.A., Chen M., He N. et al. Incidence and impact of fungal infections in post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis and haploidentical hematopoietic cell transplantation: a Center for International Blood and Marrow Transplant research analysis. *Transplant Cell Ther* 2023;30(1):114.e1–16. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.09.017
22. Penack O., Tridello G., Salmenniemi U. et al. Influence of invasive aspergillosis during acute leukaemia treatment on survival after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the EBMT Infectious Diseases Working Party. *eClinicalMedicine* 2023;67:102393. DOI: 10.1016/j.eclim.2023
23. Cornely O.A., Hoenigl M., Lass-Flörl C. et al. Defining breakthrough invasive fungal infection – position paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). *Mycoses* 2019;62(9):716–29. DOI: 10.1111/myc.12960
24. Van Burik J.H., Leisenring W., Myerson D. et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(4):246–54. DOI: 10.1097/00005792-199807000-00003
25. Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., Alexander B.D. Changing epidemiology of invasive mold infections in patients receiving azole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1619–21. DOI: 10.1093/cid/cix130
26. Trifilio S., Singhal S., Williams S. et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(5):451–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705754

27. Bergamasco M.D., Pereira C.A.P., Arrais-Rodrigues C. et al. Epidemiology of invasive fungal diseases in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation recipients managed with an antifungal diagnostic driven approach. *J Fungi* 2021;7(8):588. DOI: 10.3390/jof7080588
28. Roth R.S., Masouridi-Levrat S., Chalandon Y. et al. Invasive mold infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients in 2020: have we made enough progress? *Open Forum Infect Dis* 2021;9(1):ofab596. DOI: 10.1093/ofid/ofab596
29. Sun Y., Meng F., Han M. et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):1117–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018
30. Posteraro B., De Carolis E., Criscuolo M. et al. Candidaemia in haematological malignancy patients from a SEIFEM study: epidemiological patterns according to antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2020;63(9):900–10. DOI: 10.1111/myc.13130

Вклад авторов

Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;

Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

D.A. Mironova, L.A. Kuzmina: concept and design development, article writing;

G.A. Klyasova: concept and design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Миронова / D.A. Mironova: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>

Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

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

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.

Опыт работы мультидисциплинарной команды в сохранении фертильности у онкогематологических больных

А.Ю. Кишкина¹, Н.А. Шевченко^{2,3}, Е.С. Младова⁴, О.В. Поликарпова², И.М. Гращенко², В.В. Диденко¹, Ю.К. Бричкалевич⁴, А.А. Поварова⁴, Е.А. Барях², Д.Д. Иванова², С.А. Партс^{1,5}, В.Н. Галкин¹, М.А. Лысенко^{2,3}, В.М. Грабовский²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский пр-д, 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ООО «Институт репродуктивной медицины» REMEDI; Россия, 123100 Москва, Шмитовский пр-д, 3, стр. 1;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Анастасия Юрьевна Кишкина dr.kishkina@mail.ru

Введение. Достижения в области противоопухолевой терапии, ранней диагностики, а также развитие технологий трансплантации стволовых клеток костного мозга за последние десятилетия значительно увеличили выживаемость больных онкогематологическими заболеваниями. Но, несмотря на то что эффективная химиотерапия продлевает жизнь, она также может способствовать токсическому влиянию на функцию половых желез, что приводит у женщин к нарушению фертильности и гормональным нарушениям, связанным с выработкой половых гормонов. Чтобы избежать или по крайней мере смягчить необратимые осложнения гонадотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, эффективные и всеобъемлющие стратегии, которые объединяют различные варианты сохранения и восстановления фертильности, должны быть предложены до, во время и после химио-/радиотерапии.

Цель исследования – апробировать в клинической практике принципы формирования плана ведения онкогематологических больных репродуктивного возраста до начала специального лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациентки репродуктивного возраста с морфологически верифицированными гематологическими заболеваниями, получавших обследование, лечение и наблюдавшихся на базе Городской клинической больницы №52 (г. Москва). Всем больным предложена консультация врача акушера-гинеколога в целях дообследования и определения гормонального статуса и репродуктивного потенциала для решения вопроса о возможности сохранения фертильности. Также в рамках мультидисциплинарной команды рекомендована консультация специалиста по репродуктивному здоровью на базе Института репродуктивной медицины REMEDI в целях оценки овариального резерва и выбора метода сохранения фертильности. Все клинические случаи рассмотрены и обсуждены коллегиально, после чего дано заключение о возможности или невозможности сохранения репродуктивной функции.

Результаты. Удельный вес больных, которым удалось реализовать забор материала, составил 82 %. Наиболее часто встречаемым морфологическим типом опухолевого процесса была лимфома Ходжкина – 76 %. В 89 % случаев выполнена трансвагинальная пункция фолликулов после проведения контролируемой овариальной стимуляции, в 11 % – лапароскопия, резекция яичника/овариоэктомия с последующей криоконсервацией овариальной ткани. Результаты анализа применяемых методов сохранения фертильности показали, что в 71 % случаев проведена криоконсервация ооцитов, в 11 % криоконсервированы эмбрионы, в 11 % – овариальная ткань, в 7 % – ооциты и эмбрионы. Осложнений после применения программ вспомогательной репродуктивной технологии не отмечено.

Заключение. С учетом возраста и показателей общей выживаемости при онкогематологических заболеваниях все пациентки репродуктивного возраста до начала специального лечения должны быть консультированы репродуктологами на предмет выбора метода сохранения фертильности, так как возможность иметь детей является важным аспектом хорошего качества жизни этой категории больных.

Ключевые слова: онкогематологическое заболевание, сохранение фертильности, бесплодие, лимфома Ходжкина, мультидисциплинарная команда, репродуктивный возраст

Для цитирования: Кишкина А.Ю., Шевченко А.Н., Младова Е.С. и др. Опыт работы мультидисциплинарной команды в сохранении фертильности у онкогематологических больных. Онкогематология 2025;20(3):97–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-97-103>

The experience of a multidisciplinary team in maintaining fertility in oncohematological patients

A. Yu. Kishkina¹, N.A. Shevchenko^{2,3}, E.S. Mladova⁴, O.V. Polikarpova², I.M. Grashchenko², V.V. Didenko¹, Yu.K. Brichkalevich⁴, A.A. Povarova⁴, E.A. Baryakh², D.D. Ivanova², S.A. Parts^{1,5}, V.N. Galkin¹, M.A. Lysenko^{2,3}, V.M. Grabovsky²

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴REMEDI Institute of Reproductive Medicine LLC; Build. 1, 3 Shmitovsky Proezd, Moscow 123100, Russia;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency; 28 Orekhovy Bulvar, Moscow 115682, Russia

Contacts: Anastasiya Yur'evna Kishkina dr.kishkina@mail.ru

Background. Over the past few decades, the advancements in antitumor therapy, early diagnosis, and the development of stem cell transplantation techniques have led to a notable increase in the survival rates of oncohematological patients. Although effective chemotherapy has been shown to prolong lifespan, it can also contribute to toxic effects on gland function, which in women can result in impaired fertility and hormonal disorders related to sex hormone production. In order to mitigate or prevent the irreversible complications of antitumor therapy-induced gonadotoxicity, effective and comprehensive strategies that integrate a variety of options for preserving and restoring fertility should be implemented prior to, during, and following the chemotherapy or radiotherapy.

Aim. To test in clinical practice the principles of creating a management plan for oncohematological patients of reproductive age prior to starting special treatment.

Materials and methods. The study included 34 female patients of reproductive age with morphologically confirmed hematological diseases who underwent examination, treatment, and follow-up observation at the State Budgetary Healthcare Institution, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department. All patients were referred for consultation with an obstetrician-gynecologist to evaluate their hormonal status and reproductive potential. Additionally, a multidisciplinary team, including a reproductive health specialist from REMEDI Institute of Reproductive Medicine LLC, assessed ovarian reserve and selected appropriate fertility preservation technique. A comprehensive review and discussion of all clinical cases was conducted within the framework of a multidisciplinary team, leading to a determination of the feasibility of fertility preservation.

Results. The material for fertility preservation was collected in 82 % of the patients. Hodgkin's lymphoma was the most common malignancy (76 %). The methods employed for material collection included transvaginal follicle puncture following controlled ovarian stimulation in 89 % of cases and laparoscopy with ovarian resection/ovariectomy followed by cryopreservation of ovarian tissue in 11 % of cases. The fertility preservation methods included oocyte cryopreservation in 71 % of cases, embryo cryopreservation in 11 % of cases, ovarian tissue cryopreservation in 11 % of cases, and both oocyte and embryo cryopreservation in the remaining 7 % of cases. No complications were reported following assisted reproductive technology procedures.

Conclusion. Given the importance of reproductive potential and overall survival in the context of oncohematological diseases, reproductive specialists should prioritize selecting a fertility preservation method before initiating specialized treatment in all patients of reproductive age. The opportunity to procreate constitutes a pivotal component of quality of life for this particular patient population.

Keywords: oncohematological disease, fertility preservation, infertility, Hodgkin's lymphoma, multidisciplinary team, reproductive age

For citation: Kishkina A.Yu., Shevchenko A.N., Mladova E.S. et al. The experience of a multidisciplinary team in maintaining fertility in oncohematological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):97–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-97-103>

Введение

Онкогематологические заболевания входят в пятерку наиболее распространенных видов опухолей у женщин репродуктивного возраста [1]. Подростки и молодые люди 15–39 лет представляют особую когорту больных в онкологии: онкогематологические заболевания составляют 21–34 % диагнозов злокачественных опухолей в этой возрастной группе [2, 3].

Достижения в области противоопухолевой терапии, ранней диагностики, а также развитие технологий трансплантации стволовых клеток костного мозга за последние десятилетия значительно увеличили выживаемость больных с этим видом опухолей [4, 5].

Поскольку 5-летняя выживаемость для онкогематологических заболеваний, диагностированных до 39 лет, составляет 50–95 %, фокус внимания смещается в сторону улучшения качества жизни по завершении лечения [2, 5].

Несмотря на то что эффективная химиотерапия продлевает жизнь, она также может способствовать токсическому влиянию на функцию половых желез, что приводит у женщин к нарушению фертильности и гормональным нарушениям, связанным с выработкой половых гормонов [6]. Химиотерапия на основе алкилирующих агентов истощает примордиальный пул фолликулов, а также вызывает атрофию яичников

посредством апоптоза [7]. Поскольку повышенные уровни цитокинов и факторов роста в сыворотке вызывают провоспалительную реакцию, агрессивные лимфоидные новообразования могут вызывать системные эффекты, такие как паранеопластический неврологический синдром, лихорадка и снижение массы тела, а также повреждение отдаленных органов, включая дисфункцию половых желез еще до лечения онкологического заболевания [8–10]. Так, при лимфоме Ходжкина, наиболее распространенной форме онкогематологических заболеваний в популяции молодых пациентов, преждевременное угасание функции яичников происходит у 37 % больных [11]. В связи с этим важно сохранение фертильности данной категории пациенток [12, 13].

Только 40 % специалистов (гематологов) информируют своих пациенток репродуктивного возраста о риске бесплодия, связанного с химиотерапией, до начала лечения. Кроме того, проблемы, характерные для гематологических злокачественных новообразований, которые не встречаются при солидных опухолях, еще больше затрудняют сохранение репродуктивной функции. Во-первых, для гематологических злокачественных новообразований часто требуется срочное лечение, особенно для таких как острый лейкоз, поэтому у пациентов нет времени на процедуры по сохранению фертильности. Во-вторых, инвазивные процедуры, такие как получение ооцитов и забор ткани яичников, невозможны из-за высокого риска кровотечений и инфекционных осложнений, обусловленных нейтропенией и тромбоцитопенией. В-третьих, диагноз рака вызывает значительные психологические расстройства у молодых больных, которые считают спасение жизни единственной целью и часто не уделяют первостепенного внимания качеству жизни после лечения [12].

Чтобы избежать или по крайней мере смягчить необратимые осложнения гонадотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, эффективные и всеобъемлющие стратегии, которые объединяют различные варианты сохранения и восстановления фертильности, начиная от устоявшихся и заканчивая экспериментальными методами, должны быть предложены до, во время и после химио-/радиотерапии. Междисциплинарный подход, который включает тесные координацию и сотрудничество между гематологами, гинекологами и специалистами по репродуктивному здоровью, имеет важное значение для гарантии высокого качества лечения [14, 15].

Цель исследования — апробировать в клинической практике принципы формирования плана ведения гематологических больных репродуктивного возраста до начала специального лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациентки репродуктивного возраста с морфологически верифицирован-

ными гематологическими заболеваниями, получавших обследование, лечение и наблюдавшихся на базе Городской клинической больницы № 52 (г. Москва) (рис. 1).

Во всех случаях в соответствии с нормативными требованиями проведен онкологический консилиум с определением тактики ведения с учетом стадии заболевания и морфологического типа опухоли. Со всеми пациентками обсуждали риск снижения репродуктивной функции и развития бесплодия в результате химиотерапии. Всем больным предложена консультация врача акушера-гинеколога на базе Городской клинической больницы № 52 в целях дообследования и определения гормонального статуса и репродуктивного потенциала для решения вопроса о возможности сохранения фертильности. Критерии направления больных на консультацию врача акушера-гинеколога: установленный диагноз онкологического заболевания, необходимость проведения химио-/химиолучевой терапии, возраст 18–40 лет, благоприятный прогноз заболевания, сумма баллов по шкале Восточной объединенной онкологической группы 0–1, нереализованная репродуктивная функция, желание сохранить фертильность. Также в рамках мультидисциплинарной команды рекомендована консультация специалиста по репродуктивному здоровью на базе Института репродуктивной медицины REMEDI в целях оценки овариального резерва и выбора метода сохранения фертильности.

Все клинические случаи рассмотрены и обсуждены коллегиально врачами-гематологами, акушерами-гинекологами и специалистами по репродуктивному здоровью, после чего дано заключение о возможности или невозможности сохранения репродуктивной функции.

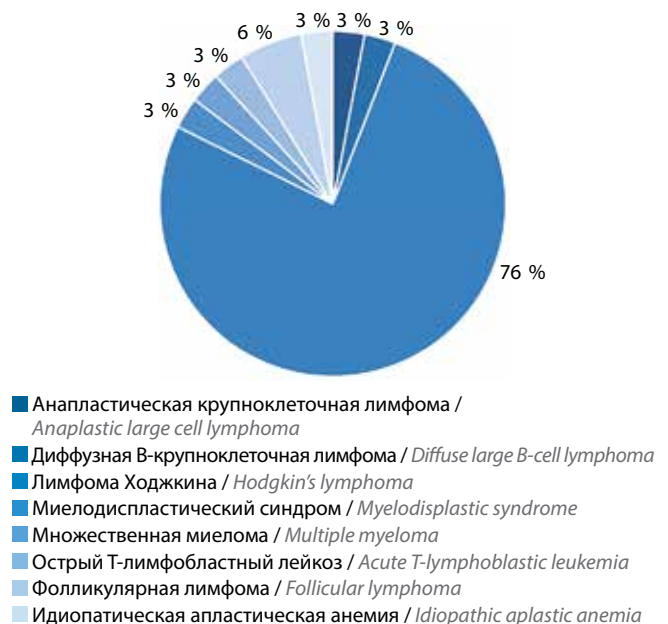


Рис. 1. Основные типы опухолей по профилю «гематология»
Fig. 1. The main types of hematological tumors

Результаты

Мы проанализировали данные 34 пациенток с различными лимфопролиферативными заболеваниями (см. рис. 1). Средний возраст больных составил 26,9 года. Всем больным до начала специального лечения проведен анализ гормонального статуса. С учетом возраста пациенток данные показывают снижение овариального резерва до начала специального лечения, что свидетельствует о системном действии пролиферативных заболеваний, включая поражение органов репродуктивной системы.

При сравнении показателей овариального резерва пациенток с онкогематологическими заболеваниями со здоровой группой женщин до 35 лет (доноры ооцитов) отмечены более низкие показатели антимюллера гормона (3,1 нг/мл против 5,16 нг/мл соответственно) (табл. 1). В связи с этим с пациентками обсуждены различные варианты сохранения фертильности. У 28 (82 %) пациенток удалось осуществить забор биологического материала; остальным 6 (18 %) пациенткам по причине отказа и ухудшения общего самочувствия после контролируемой овариальной стимуляции (КОС) забор материала не выполнен.

Наиболее часто применяемым и эффективным способом забора материала явилась трансвагинальная пункция фолликулов после КОС – 25 (89 %); в 3 (11 %) случаях в связи с отказом от проведения КОС выполнены лапароскопия, резекция яичника/овариоэктомия (рис. 2). При проведении КОС использовались гонадотропины Гонал Ф (Gonal F, follitropin alfa, MERCK SERONO, S.p.A., Италия) или Пурегон (Puregon, follitropin beta, N.V. ORGANON, Нидерланды), ежедневная дозировка 150–225 МЕ подкожно, а также в качестве

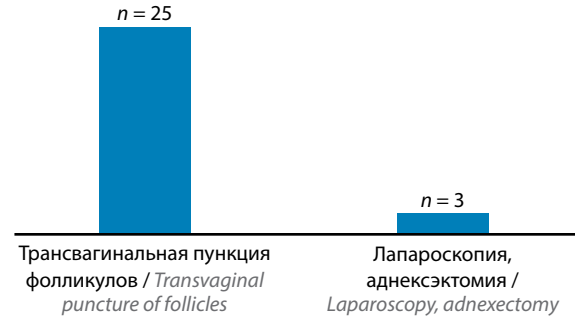


Рис. 2. Способы получения биологического материала
Fig. 2. Methods of biological material obtaining

Таблица 1. Показатели гормонального статуса гематологических больных до начала специального лечения

Table 1. Hormonal status of hematological patients prior to the initiation of specialized treatment

Группа злокачественных новообразований Malignancy	Средний возраст, лет Mean age, years	n	АМГ (средние значения), нг/мл AMH (average values), ng/mL	ФСГ (средние значения), мЕД/л FSH (average values), mIU/L	Эстрадиол (средние значения), пг/мл Estradiol (average values), pg/mL
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	25,1	26	2,6	6,0	144,0
Анапластическая крупноклеточная лимфома Anaplastic large cell lymphoma	27	1	7,33	—	—
Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse large B-cell lymphoma	38	1	0,21	16,25	269,78
Множественная миелома Multiple myeloma	23	1	2,34	3,12	70,76
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	32,5	2	9,4	5,52	37,6
Острый Т-лимфобластный лейкоз Acute T-lymphoblastic leukemia	34	1	8,39	—	—
Идиопатическая апластическая анемия Idiopathic aplastic anemia	37	1	1,29	4,91	123,82
Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	37	1	4,1	1,85	54,17
Всего Total	26,9	34	3,1	6,1	94,1

Примечание. АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Note. AMH — anti-Mullerian hormone; FSH — follicle-stimulating hormone.

триггера финального созревания ооцитов использовался агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). КОС проводилась по протоколу с антагонистом ГнРГ, старт стимуляции — в день обращения пациентки независимо от дня цикла. Через 35–36 ч после введения триггера финального созревания ооцитов проводилась трансвагинальная пункция фолликулов для получения ооцитов под внутривенной анестезией. Через 37–38 ч после введения триггера финального созревания ооцитов эмбриологи проводили витрификацию зрелых ооцитов (на стадии МП).

В случае планируемой витрификации эмбрионов проводились оплодотворение ооцитов сперматозоидами супруга, культивирование эмбрионов до 5–6 сут развития по стандартному протоколу, принятому в Институте репродуктивной медицины.

При невозможности проведения КОС в связи с особенностью вида и течения онкологического заболевания, желанием пациентки проводилась криоконсервация овариальной ткани. Для повышения эффективности данного вида сохранения фертильности предпринимались попытки выделения ооцит-кумулюсных комплексов, дозревания ооцитов, витрификации зрелых ооцитов или их оплодотворения сперматозоидами супруга для витрификации эмбрионов. Забор яичниковой ткани реализовался лапароскопическим доступом с использованием стандартного эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz. Часть материала направлялась на гистологическое и иммуногистохимическое исследование для исключения забора и криоконсервации опухолевых клеток. Далее яичник транспортировался в контейнере с забуференной средой при температуре 37 °С до 1 ч в эмбриологическую лабораторию клиники репродуктивной медицины для выделения незрелых ооцитов и криоконсервации ткани яичника.

Этапы криоконсервации ткани яичника, ОТО IVМ (ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation):

- 1) проводили лапароскопию, овариоэктомию/резекцию яичников;
- 2) ткани яичника транспортировали после овариоэктомии;
- 3) яичник помещали в чашку со средой и осматривали для выявления видимых фолликулов, обнаруженные фолликулы пунктировали с помощью шприца, полученную фолликулярную жидкость выпускали в подготовленную чашку с рабочей средой 37 °С;
- 4) яичник рассекали скальпелем на 2 половины. Если планировали криоконсервацию кортикального слоя, надрезы лезвиями выполняли со стороны медулы, не пререзая кортекс;
- 5) чашку, в которой проводили отмывку яичника, и чашку с пунктатом фолликулярной жидкости просматривали под бинокулярной лупой (2-й эмбриолог), обнаруженные ооцит-кумулюсные комплексы собирали в чистую чашку, откуда после промывки переносили в планшет со средой IVМ;

6) проводили культивирование в среде IVМ в течение 30 ч. По истечении этого времени ооцит-кумулюсные комплексы осматривали под инвертированным микроскопом. Дозревшие ооциты на стадии МП извлекали, денудировали и использовали в соответствии с запланированной программой (витрификация или оплодотворение). Ооциты на стадиях МП и GV оставляли для дозревания до 48 ч.

Криоконсервация кортикального слоя проводилась методом медленного замораживания.

Проводилась витрификация зрелых ооцитов или оплодотворение зрелых ооцитов сперматозоидами супруга для витрификации эмбрионов по стандартному протоколу, принятому в Институте репродуктивной медицины.

Результаты анализа применяемых методов сохранения фертильности показали, что в 71 % случаев проведена криоконсервация ооцитов, в 11 % криоконсервированы эмбрионы, в 11 % — овариальная ткань, в 7 % — ооциты и эмбрионы (рис. 3).

Осложнений после применения программ вспомогательной репродуктивной технологии не отмечено.

После реализации программ по сохранению репродуктивной функции все пациентки приступили к противоопухолевому лечению согласно плану, приведенному в онкологическом консилиуме.

В 76,4 % ($n = 26$) случаев пациентки получали овариопротекцию в виде назначения агониста ГнРГ на весь курс химиотерапии до достижения полной ремиссии по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией; в 23,6 % ($n = 8$) — комбинированные оральные контрацептивы. При невозможности выполнить процедуры криоконсервации проводилась овариопротекция агонистом ГнРГ.

Каждые 3 мес проводилась оценка статуса пациенток. На момент написания статьи более 40 % больных завершили лечение в полном объеме (III клиническая группа). Остальные пациентки продолжают получать противоопухолевое лечение согласно плану



Рис. 3. Методы сохранения фертильности
Fig. 3. Methods of fertility preservation

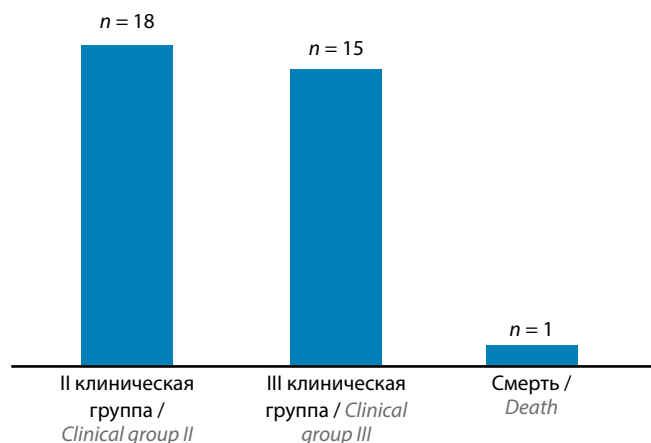


Рис. 4. Статус больных

Fig. 4. Status of patients

(II клиническая группа). Одна пациентка умерла в связи с прогрессированием основного заболевания (рис. 4).

Заключение

По результатам анализа полученных данных сделаны выводы о том, что в план ведения гематологических пациенток репродуктивного возраста необходимо включать не только определение тактики лечения основного заболевания, но и возможные методы сохранения фертильности. Как показывают данные литературы и результаты проведенного нами исследования, овариальный резерв у гематологических больных снижен еще до начала специального лечения, что снижает шансы забеременеть по его завершении. С учетом возраста и показателей общей выживаемости при гематологических заболеваниях пациенткам репродуктивного возраста до начала специального лечения целесообразна консультация репродуктолога на предмет выбора метода сохранения фертильности, так как возможность иметь детей после завершения противоопухолевого лечения является важным аспектом качества жизни этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller K.D., Fidler-Benaoudia M., Keegan T.H. et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21637
- Meenaghan M.R., Wood W.A. Challenges for cancer care delivery to adolescents and young adults: present and future. *Acta Haematol* 2014;132(3–4):414–22. DOI: 10.1159/000360241
- Адамян Л.В., Носов В.Б., Степанян А.А. Лечение, сохраняющее фертильность у онкологических пациентов: чем мы можем помочь в XXI веке? Проблемы репродукции 2024;30(1):26–63. DOI: 10.17116/repro20243001126
Adamyany L.V., Nosov V.B., Stepanian A.A. Fertility-sparing treatment in cancer patients: how can we help in the 21st century? *Problemy reproduktcii = Russian Journal of Human Reproduction* 2024;30(1):26–63. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20243001126
- Wang Y.R., Pei X.Y. Tumor fertility and fertility preservation in women with cancer. *J Ningxia Med Univ* 2014;36(1):115–20. (In Chinese).
- Ohbiki M., Ito Y., Inamoto Y. et al. Improved long-term net survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies over two decades. *Transplant Cell Ther* 2023;29(12):768.e1–10. DOI: 10.1016/j.jctc.2023.09.010
- Wu D., Shen H. Fertility preservation in female patients with hematological disorders. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1):61. DOI: 10.1186/s12884-022-04385-9
- Fleischer R.T., Vollenhoven B.J., Weston G.C. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(4):248–54. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318224e97b
- Paradisi R., Vicenti R., Macciocca M. et al. High cytokine expression and reduced ovarian reserve in patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2016;106(5):1176–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.035
- Graus F., Ariño H., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014;123(21):3230–8. DOI: 10.1182/blood-2014-03-537506
- Volodarsky-Perel A., Tulandi T., Son W.Y. et al. Impact of extent and biochemical parameters of lymphoma on fertility preservation outcome. *Fertil Steril* 2020;113(2):400–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.033
- Coleman C.E.M., Pudwell J., McClintock C. et al. Modest increase in fertility consultations in female adolescents and young adults with lymphoma: a population-based study. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2021;10(3):342–5. DOI: 10.1089/jayao.2020.0101
- Ashizawa M., Kanda Y. Preservation of fertility in patients with hematological malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(7):729–42. DOI: 10.1093/jjco/hyaa043
- Киселева М.В., Лунькова М.Н., Егимбаев К.У. Сохранение фертильности у онкологических больных. Собственный опыт. *Онкогинекология* 2023;4:72–6. DOI: 10.52313/22278710_2023_4_72
Kiseleva M.V., Lounkova M.N., Egimbaev K.U. Fertility preservation in cancer patients. Own experience. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2023;4:72–6. (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2023_4_72
- Salama M., Anazodo A., Woodruff T.K. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol* 2019;30(11):1760–75. DOI: 10.1093/annonc/mdz284
- Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М. и др. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста. *РМЖ. Мать и дитя* 2023;6(4):362–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6
Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M. et al. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health* 2023;6(4):362–7. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6

Вклад авторов

А.Ю. Кишкина: сбор и обработка данных, написание статьи;

Н.А. Шевченко, Е.С. Младова, О.В. Поликарпова, И.М. Гращенко, В.В. Диденко, Ю.К. Бричкалевич, А.А. Поварова, Е.А. Барях, Д.Д. Иванова, С.А. Партс, В.Н. Галкин, М.А. Лысенко, В.М. Грабовский: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Kishkina: data collection and processing, article writing;

N.A. Shevchenko, E.S. Mladova, O.V. Polikarpova, I.M. Grashchenko, V.V. Didenko, Yu.K. Brichkalevich, A.A. Povarova, E.A. Baryakh, D.D. Ivanova, S.A. Parts, V.N. Galkin, M.A. Lysenko, V.M. Grabovsky: concept and design development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Кишкина / A.Yu. Kishkina: <https://orcid.org/0000-0003-2560-0996>

Н.А. Шевченко / N.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>

Е.С. Младова / E.S. Mladova: <https://orcid.org/0000-0002-6103-3100>

О.В. Поликарпова / O.V. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0001-9060-3005>

И.М. Гращенко / I.M. Grashchenko: <https://orcid.org/0009-0002-5595-148X>

В.В. Диденко / V.V. Didenko: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>

Ю.К. Бричкалевич / Yu.K. Brichkalevich: <https://orcid.org/0009-0009-9798-9743>

А.А. Поварова / A.A. Povarova: <https://orcid.org/0000-0002-2117-155X>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

С.А. Партс / S.A. Parts: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

В.Н. Галкин / V.N. Galkin: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

В.М. Грабовский / V.M. Grabovsky: <https://orcid.org/0000-0002-7512-2470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках гранта № 1603-45/23 «Исследование возможности сохранения репродуктивной и менструальной функции у онкологических, в частности онкогематологических, пациенток с использованием методов криоконсервации ооцитов, эмбрионов и овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией».

Funding. The work was carried out with financial support under grant No. 1603-45/23 “Study of the possibility of reproductive and menstrual function preserving in oncological, in particular, oncohematological patients using methods of cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue with subsequent autotransplantation”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки 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 Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department. All patients signed informed consent to participate in the study.

Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.Н. Дубинина¹, В.О. Саржевский², В.Я. Мельниченко², Н.Е. Мочкин²

¹Клиника «К+31 Запад»; Россия, 121552 Москва, ул. Академика Павлова, 22;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Юлия Николаевна Дубинина medicinemsc@gmail.com

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) в сочетании с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), являющаяся эффективным методом лечения онкогематологических заболеваний, способна приводить к тяжелой нейтропении и увеличению риска инфекционных осложнений. Термин «фебрильная нейтропения» объединяет инфекционные осложнения у пациентов с агранулоцитозом, а лихорадка может быть единственным признаком инфекции в этой группе больных. В связи с этим в клинической практике возникает необходимость в дополнительных диагностических методах, позволяющих прогнозировать и диагностировать инфекционные осложнения у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость биомаркеров воспаления (уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в раннем выявлении инфекционных осложнений, а также возможности указанных биомаркеров в диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 139 пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК. У 99 (71,2 %) пациентов в раннем посттрансплантационном периоде развились инфекционные осложнения; у 40 (28,8 %) пациентов инфекционных осложнений не выявлено, они составили группу контроля. Проводили оценку динамики уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина на 1, 3 и 7-й дни после инфузии стволовых клеток.

Результаты. Медиана времени развития лихорадки составила 5 (1–10) дней после трансплантации. На 3-й день отмечены значимые различия между группой инфекционных осложнений и группой контроля по всем 3 маркерам. Уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина были значимо выше в группе пациентов с инфекционными осложнениями. На 3-й день прокальцитонин продемонстрировал наибольшую специфичность в отношении инфекции: при значениях >0,11 нг/мл вероятность развития инфекционных осложнений возрастала в 9 раз, а специфичность теста достигала 88,9 %. У 77 пациентов с фебрильной нейтропенией микробиологические посевы не дали роста, у 21 пациента выявлена бактериемия. Ни один из биомаркеров не продемонстрировал эффективности в диагностике бактериемии: различия концентрации биомаркеров у пациентов с бактериемией и стерильными посевами были незначимы.

Заключение. Анализ динамики уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина может способствовать ранней диагностике инфекционных осложнений у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК. Наиболее значимым для оценки показателей является 3-й день после инфузии стволовых клеток. Рекомендован мониторинг уровня прокальцитонина для своевременного выявления пациентов с высоким риском тяжелой инфекции и возможного превентивного начала антибактериальной терапии.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток, лимфома, плазмоклеточная миелома

Для цитирования: Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е. Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2025;20(3):104–19.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-104-119>

Practice of inflammatory biomarkers for prediction of infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Yu.N. Dubinina¹, V.O. Sarzhevskiy², V.Ya. Melnichenko², N.E. Mochkin²

¹Clinic "K+31 West", 22 Akademika Pavlova St., Moscow 121552, Russia;

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Yulia Nikolaevna Dubinina medicinemsc@gmail.com

Background. High-dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a treatment option for hematological diseases, and can lead to severe neutropenia and an increased risk of infectious complications. The term "febrile neutropenia" combines all infectious complications, and fever may be the only sign of infection in this group of patients. Due to this, there is a need for additional diagnostic methods in clinical practice that can predict and diagnose infectious complications in patients after HDCT/auto-HSCT.

Aim. To evaluate the prognostic significance of inflammatory biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin and presepsin) in the early detection of infectious complications, as well as the capabilities of these biomarkers in the diagnosis of bacteremia in patients with lymphomas and plasma cell neoplasms after HDCT/auto-HSCT.

Materials and methods. This prospective study included 139 patients with lymphomas and plasma cell neoplasms after HDCT/auto-HSCT. Infectious complications developed in the early post-transplant period in 99 (71.2 %) patients; 40 patients had no infectious complications, they formed the control group. The dynamics of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin on day 1, 3 and 7 after stem cell infusion were assessed.

Results. The median time of fever onset was 5 (1–10) days after transplantation. On day 3, significant differences were observed between the group of infectious complications and the control group in all biomarkers: C-reactive protein, procalcitonin and presepsin were significantly higher in the group of patients with infectious complications. On day 3, procalcitonin demonstrated the highest specificity for infection: with values >0.11 ng/mL, the probability of infectious complications increased by 9 times, and the specificity of the test reached 88.9 %. In 77 patients with febrile neutropenia, microbiological cultures were negative; in 21 patients – bacteremia was detected. None of the biomarkers demonstrated their effectiveness in diagnosing bacteremia: the differences in biomarkers concentration in patients with bacteremia and with sterile cultures were insignificant.

Conclusion. Monitoring of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin can facilitate early detection of infectious complications in patients after HDCT/auto-HSCT. The most significant day for assessing the biomarkers is day 3 after stem cell infusion. Procalcitonin monitoring is recommended for timely detection of patients with a high risk of severe infection and possible preventive antibacterial therapy.

Keywords: high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, plasma cell neoplasm

For citation: Dubinina Yu.N., Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Mochkin N.E. Practice of inflammatory biomarkers for prediction of infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):104–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-104-119>

Введение

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является стандартным методом лечения при ряде лимфопролиферативных заболеваний. В 2022 г. в европейских гематологических центрах проведены 41 854 трансплантации костного мозга/ТГСК. Большинство выполненных трансплантаций (57 %) — аутологичные, преимущественно у пациентов с лимфомами. Более половины случаев представлены плазмоклеточной миеломой [1].

Пациенты, которым выполняется аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), подвержены риску различных инфекционных осложнений [2]. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) приводит к тяжелой нейтропении или агранулоцитозу. Агранулоцитоз не только существенно увеличивает вероятность развития тяжелых инфекций, но и определяет специфическое течение инфекционного процесса с минимальными клиническими проявлениями, молниеносным развитием и высокой летальностью. Суммарно все инфекционные осложнения в этот период можно объединить

термином «фебрильная нейтропения» (ФН), или нейтропеническая лихорадка [3]. Вероятность развития инфекционных осложнений после ВДХТ с ауто-ТГСК может достигать 90 % [4]. У большинства пациентов инфекционные осложнения представлены ФН без других клинических симптомов, а также со стерильными бактериологическими посевами [5, 6]. Клинические проявления инфекции в дополнение к лихорадке (локализованная инфекция) определяются не более чем в 20–30 % фебрильных эпизодов, а бактериемия — в 10–25 % и, как правило, ассоциирована с более глубокой и длительной нейтропенией [5]. Инфекции, возникшие в ранний посттрансплантационный период (<100 дней), являются причиной смерти, не связанной с рецидивом онкологического заболевания, в 8–50 % случаев [2, 4].

Опасность инфекции у пациентов после ауто-ТГСК усугубляется сложностью ее диагностики, так как на фоне нейтропении и иммуносупрессии отсутствуют классические клинические признаки воспаления. Поскольку в большинстве случаев единственным проявлением дебюта инфекции является лихорадка, возникает потребность в чувствительных и специфичных

диагностических методах, позволяющих предсказать развитие инфекционного процесса до значимого клинического ухудшения пациента (септический шок).

Одним из таких подходов к диагностике является использование биохимических маркеров воспаления (биомаркеры). Биомаркеры представляют собой вещества, концентрация которых в крови способна меняться в ответ на инфекционный и/или воспалительный процесс [7]. В клинической практике широко применяются такие маркеры, как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) [8–12]. Пресепсин (ПСП) вошел в клиническую практику относительно недавно, но уже продемонстрировал эффективность [13, 14].

Биомаркеры могут применяться для выявления инфекционных осложнений и возможной дифференцировки возбудителя, мониторинга ответа на терапию, а в ряде исследований — решения вопроса о деэскалации антибактериальных препаратов [8, 12, 15, 16]. Тем не менее на сегодняшний день нет универсального биомаркера, обладающего одновременно высокой чувствительностью и высокой специфичностью для ранней диагностики инфекции. С учетом ограниченных возможностей каждого биомаркера оптимальная стратегия может заключаться в их сочетанном применении.

С-реактивный белок является классическим острофазовым белком, синтезируемым в ответ на провоспалительные цитокины. Уровень СРБ повышается относительно быстро, однако пиковых значений он может достигать только на исходе 2-х суток после стимула [17]. Основными преимуществами данного маркера являются высокая чувствительность и независимость от иммунного статуса пациента или сопутствующей патологии: применение иммуносупрессантов или почечная недостаточность не препятствует продукции СРБ [17–19]. Благодаря этим качествам СРБ рассматривается как универсальный маркер воспаления в клинической практике. При этом специфичность СРБ невысокая: рост концентрации маркера наблюдается и при других причинах системного воспаления, например в случае реакции «трансплантат против хозяина» [20, 21].

Несмотря на повышение базального уровня маркера за счет высоких уровней цитокинов, которые наблюдаются после инфузии стволовых клеток, СРБ может быть предиктором развития ФН, но не летального исхода после проведенного лечения [22]. В группе пациентов с множественной миеломой ретроспективно оценивались значения СРБ после проведенной ауто-ТГСК [22]. Высокие значения СРБ (≥ 4 мг/дл) более чем в 5 раз увеличивали риск возникновения инфекционных осложнений ($p = 0,02$). В свою очередь, S. Shimonu и соавт. продемонстрировали, что концентрация СРБ растет и в группе пациентов с нейтропенией, но без лихорадки, однако значения были ниже, чем в группе с ФН [23]. Тем не менее СРБ является полезным маркером, особенно в динамическом на-

блюдении: аномально быстрое или значительное повышение уровня СРБ в ранние сроки может указывать на развивающуюся инфекцию [15].

Прокальцитонин широко применяется в диагностике сепсиса, а также рассматривается как возможный ориентир для определения длительности антибиотикотерапии [24–26]. Высокая специфичность ПКТ продемонстрирована и у пациентов с нейтропенией. В многофакторном анализе отсутствие снижения концентрации ПКТ более чем на 80 % в течение 5–7 дней после дебюта лихорадки являлось независимым фактором, предсказывающим низкую 100-дневную выживаемость после аллогенной ТГСК ($p = 0,036$) [27]. Также доказана высокая прогностическая ценность ПКТ при диагностике бактериальной инфекции в сравнении с СРБ в группе пациентов с острыми лейкозами [28].

Однако наряду с результатами исследований, демонстрирующими влияние динамики уровня ПКТ на прогноз пациентов с онкогематологическими заболеваниями, опубликованы и другие, которые указывают на ограниченную чувствительность ПКТ на раннем этапе ФН [29]. В исследовании J.O. Robinson и соавт. пиковые концентрации и разница в уровнях ПКТ достигнуты только на 2-й день после дебюта лихорадки, а в самом ее начале медиана ПКТ не различалась между группами пациентов со стерильными посевами и микробиологически подтвержденной инфекцией. Пороговым значением маркера для дифференциальной диагностики бактериемии от ФН со стерильными посевами явилось значение ПКТ $>0,5$ нг/мл на 2-й день лихорадки. Чувствительность данного значения достигала 56 %, а специфичность — 90 %; при диагностике инвазивных микозов специфичность составляла 57 % при чувствительности 81 %. Авторы отмечают, что только у 10 % больных с ФН и стерильными посевами уровень ПКТ был $>0,5$ нг/мл [29].

Общее мнение состоит в том, что нормальные или низкие уровни ПКТ при ФН предполагают невысокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции, тогда как значимое повышение ПКТ практически всегда свидетельствует о бактериемии с тяжелыми клиническими последствиями [30]. Этот баланс низкой чувствительности и высокой специфичности особенно ценен: ПКТ может участвовать в дифференциальной диагностике бактериемии от других причин лихорадки и тем самым позволять избегать неоправданного назначения антибиотиков [27, 29–31].

Сравнительно новым биомаркером воспаления является растворимый фрагмент рецептора CD14 — простатический специфический антиген. CD14 экспрессируется на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов и участвует в распознавании бактерий через связывание липополисахарида грамотрицательных бактерий. При контакте с бактериальными компонентами рецептор CD14 подвергается протеолизу, в результате чего образуется ПСП, поступающий в кровоток [13, 14, 32–34]. Благодаря быстрому ответу

на стимул (2–4 ч) данный маркер рассматривается как перспективный ранний индикатор бактериальной инфекции и сепсиса [34]. ПСП уже зарекомендовал себя как эффективный маркер ранней диагностики инфекции в группе пациентов реанимационного профиля. Однако нет единого мнения относительно его эффективности у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией.

S. Cerasi и соавт. сравнивали значения ПСП в 2 группах: пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями, лечение которых осложнилось развитием ФН, и группа контроля – здоровые люди [35]. В группе контроля ПСП оценивался только 1 раз, а в группе пациентов с нейтропенией – в дебюте ФН и через 48 ч после начала лихорадки. Выявлено, что в группе пациентов с ФН концентрация ПСП составила 412,5 (250,5–761,3) пг/мл, а в группе контроля – 102 (59,2–161,3) пг/мл ($p < 0,0001$). При этом не обнаружено корреляции уровня ПСП с уровнем лейкоцитов в обеих точках исследования в группе пациентов с ФН (дебют лихорадки и через 48 ч) и в группе контроля соответственно ($p = 0,796$; $p = 0,446$; $p = 0,216$). Также не обнаружено влияния проводимой ТГСК на уровень ПСП ($p = 0,989$) [35]. Наряду с этими результатами опубликованы данные об отсутствии прогностической ценности уровня ПСП в группе пациентов с ФН [13, 28, 36].

Предполагается, что анализ динамики уровня ПСП позволяет лучше дифференцировать грамотрицательную и грамположительную бактериемию с учетом структуры маркера; при этом специфичность теста может достигать 100 % [13, 37]. Однако в исследовании S. Cerasi и соавт. данные результаты не подтверждены ($p = 0,206$), а сам маркер продемонстрировал низкие чувствительность (площадь под кривой (AUC) 0,53) и специфичность (AUC 0,55) [35].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями сопровождается фазой глубокой цитопении, обычно с 3–4-го дня после инфузии стволовых клеток и до восстановления гемопоэза на 10–14-й день. Именно в этот ранний посттрансплантационный период возникает подавляющее большинство инфекционных осложнений. Стандартом ведения являются профилактика инфекций и эмпирическая антибактериальная терапия при появлении признаков инфекции. Тем не менее улучшение ранней диагностики инфекций позволило бы персонализировать лечение пациентов, которые действительно нуждаются в этом, и избегать избыточной терапии у тех, у кого инфекция маловероятна или отсутствует. В связи с этим биомаркеры воспаления могут рассматриваться как потенциальные предикторы развития инфекции до ее клинической манифестации, а также как диагностические тесты, позволяющие дифференцировать тяжесть развития осложнений.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ и ПСП) в раннем выявлении инфекционных осложнений, а также возможности указанных биомаркеров в диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 139 пациентов онкогематологического профиля, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК и включенных в наблюдательное проспективное исследование НМХЦ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) с апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г.

Медиана возраста пациентов составила 41 (18–66) год, 75 (54 %) пациентов были женщинами. Среди пациентов, включенных в исследование, у 61 (43,9 %) диагностирована лимфома Ходжкина, у 43 (30,9 %) – плазмоклеточные опухоли (множественная миелома и макроглобулинемия Вальденстрема), у 35 (25,2 %) – неходжкинские лимфомы. Гистологические подтипы неходжкинских лимфом представлены преимущественно В-клеточными лимфомами (28 пациентов).

Пациенты разделены на 2 группы: группа с инфекционными осложнениями и группа контроля, в которой инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде не наблюдалось.

Стандартный перечень обследований рекомендован всем пациентам до начала терапии и включал комплекс лабораторных и инструментальных исследований для исключения противопоказаний, вследствие которых проведение трансплантации было невозможным. Пациентам с активным инфекционным процессом ауто-ТГСК не проводили.

Высокодозную химиотерапию проводили по стандартным режимам кондиционирования: BEAM, CBV, высокие дозы мелфалана, BeEAC.

Протокол кондиционирования BEAM:

- кармустин 300 мг/м² в –6-й день;
- этопозид 200 мг/м² каждые 12 ч в –5...–2-й дни;
- цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в –5...–2-й дни;
- мелфалан 140 мг/м² в –1-й день.

Протокол кондиционирования CBV:

- кармустин 300 мг/м² или ломустин 200 мг/м² в –6-й день;
- циклофосфамид 1500 мг/м² в –5...–2-й дни;
- этопозид 125 мг/м² каждые 12 ч в –5...–3-й дни.

Протокол кондиционирования BeEAC (NCT03315520):

- бендамустин 160, 180 или 200 мг/м² в –6-й или –5-й день в зависимости от группы, в которую пациент рандомизирован;
- этопозид 200 мг/м² в –4...–1-й дни;
- цитарабин 200 мг/м² каждые 12 ч в –4...–1-й дни;
- циклофосфамид 140 мг/кг в –4...–1-й дни.

Протокол кондиционирования мелфаланом: 200 мг/м² в –1-й день.

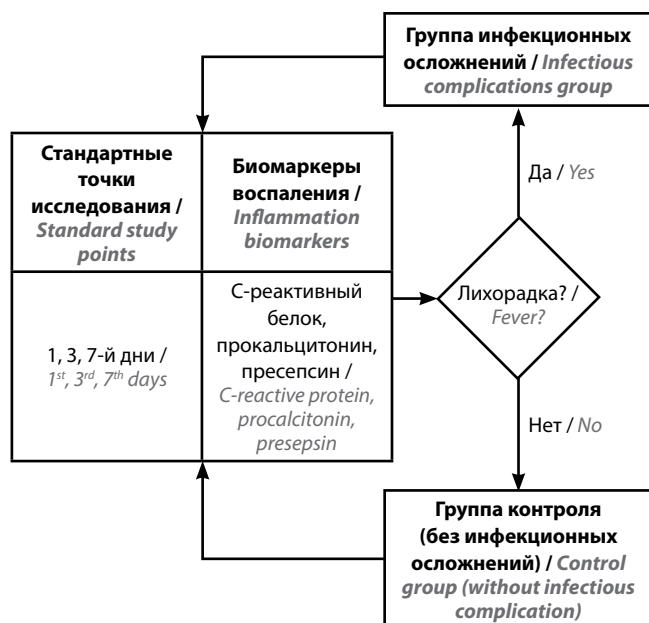


Рис. 1. График забора материала для анализа биохимических маркеров воспаления

Fig. 1. Schedule of material collection for analysis of inflammation biomarkers

После инфузии гемопоэтических стволовых клеток на 0-й день обследование и наблюдение проводили согласно международным рекомендациям [38].

В рамках исследования всем пациентам проводили оценку биохимических маркеров воспаления (ПКТ, ПСП, СРБ) в стандартные точки исследования: 1, 3, 7-й дни после инфузии гемопоэтических стволовых клеток (рис. 1).

Всем пациентам проводили профилактику инфекционных осложнений. В рамках профилактики назначены:

- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день;
- ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в день в понедельник, среду и пятницу;
- ацикловир 400 мг 3 раза в день;
- флуконазол 150 мг ежедневно.

Профилактическую антибактериальную терапию завершали в случае восстановления показателей гемограммы или возникновения лихорадки (инфекционных осложнений). Профилактическую терапию ко-тримоксазолом, ацикловиром и флуконазолом продолжали на все время госпитализации пациента вне зависимости от группы исследования.

Системную эмпирическую антибиотикотерапию назначали согласно локальному протоколу. В 1-ю линию терапии назначен меропенем. В дебюте лихорадки всем пациентам выполняли забор крови для выявления потенциального возбудителя и коррекции проводимой эмпирической терапии в зависимости от результатов посевов. В случае если посевы не демонстрировали роста возбудителя, повторного выража лихорадки не было, терапия была продолжена в прежнем объеме. При сохранении лихорадки в течение 48 ч

и более к терапии был добавлен антибиотик группы гликопептидов — ванкомицин. Также коррекцию проводили по результатам бактериологических посевов.

Критерии ФН определены как возникновение необъяснимой лихорадки $\geq 38,1^\circ\text{C}$ однократно или $\geq 37,8^\circ\text{C}$ в течение 1 ч на фоне нейтропении < 500 клеток/мкл [5, 39, 40]. Измерение температуры тела проводили в подмышечной впадине.

Уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU640; ПКТ — электрохемилюминесцентным методом (Cobas 6000); ПСП — методом количественного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (PATHFAST, Mitsubishi Chemical Medience Corporation). Нормальными считали значения СРБ ≤ 5 мг/л, ПКТ — до 0,05 нг/мл; референс для ПСП — до 337 пг/мл у здоровых лиц.

В исследовании использованы методы описательной статистики. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и $\geq 95\%$. Прогностическую значимость оценивали как специфичность маркера (вероятность того, что модель предсказывает отрицательный результат для наблюдения, когда результат действительно отрицательный; диагностика только доподлинно больных), приближающуюся к 90%. В статистической обработке данных при описании p -уровня значимости после запятой допускали 4 знака, в ином случае указывали фиксированное значение $p < 0,001$. Для расчетов применяли программы Microsoft Excel, STATISTICA 10, R Foundation for Statistical Computing (Вена, Австрия).

Результаты

Группа с инфекционными осложнениями включала 99 (71,2 %) пациентов, у которых в период аплазии развилась ФН и/или была диагностирована локализованная инфекция. Медиана времени развития лихорадки составила 5 (1–10) дней, т.е. приходилась на период глубокой нейтропении. Группу контроля составили 40 (28,8 %) пациентов, перенесших период нейтропении без эпизодов лихорадки и признаков инфекционных осложнений. В группе с инфекционными осложнениями зафиксирован 1 летальный исход (21-й день), не связанный с инфекцией: у пациентки развился ишемический инсульт с геморрагической трансформацией. Клинические характеристики исследуемых групп были сопоставимы (табл. 1).

В обеих группах диагностированы мукозиты ротовой полости и желудочно-кишечного тракта в рамках осложнений проводимой ВДХТ. В группе пациентов с инфекционными осложнениями мукозит ротовой полости выявлен у 53 (53,5 %) больных, в группе контроля — у 19 (47,5 %). В группе контроля данное нежелательное явление представлено преимущественно мукозитами I степени у 12 (63,1 %) больных. В группе с инфекционными осложнениями у большинства пациентов диагностированы мукозиты ротовой полости

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов группы инфекционных осложнений и группы контроля
Table 1. Clinical characteristics of patients in the infectious complications group and the control group

Характеристика Characteristic	Группа инфекционных осложнений (n = 99) Infectious complications group (n = 99)	Группа контроля (n = 40) Control group (n = 40)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	50 (50,5) 49 (49,5)	14 (35) 26 (65)
Сопутствующая патология, n (%): Concomitant diseases, n (%): да yes нет no	63 (63,6) 36 (36,4)	27 (67,5) 13 (32,5)
Возраст, лет Age, years	40 (18–66)	44 (19–63)
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%): лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma неходжкинская лимфома non-Hodgkin's lymphoma множественная миелома multiple myeloma макроглобулинемия Вальденстрема Waldenstrom's macroglobulinemia	45 (45,45) 29 (29,3) 24 (24,24) 1 (1,01)	16 (40) 6 (15) 18 (45) —
Время от начала заболевания до ауто-ТГСК, мес Time from disease onset to auto-HSCT, months	18,5 (7–131)	19,5 (6–165)
Число предшествующих линий терапии Number of previous therapy lines	2 (1–9)	2 (1–6)
Длительность агранулоцитоза, дни Agranulocytosis duration, days	8 (5–10)	7 (3–11)
Длительность госпитализации, дни Hospitalization duration, days	22 (17–49)	21 (17–32)
Предшествующая ауто-ТГСК, n (%): Prior auto-HSCT, n (%): да yes нет no	10 (10,1) 89 (89,9)	7 (17,5) 33 (82,5)
Лучевая терапия до ауто-ТГСК, n (%): Radiation therapy before auto-HSCT, n (%): да yes нет no	36 (36,4) 63 (63,6)	11 (27,5) 29 (72,5)
Статус ответа перед ауто-ТГСК, n (%): Response status before auto-HSCT, n (%): полная ремиссия complete remission частичная ремиссия partial remission стабилизация stabilization очень хороший частичный ответ very good partial response	39 (39,4) 45 (45,45) 6 (6,06) 9 (9,09)	12 (30) 12 (30) 6 (15) 10 (25)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Группа инфекционных осложнений (n = 99) Infectious complications group (n = 99)	Группа контроля (n = 40) Control group (n = 40)
Схема мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, n (%): Scheme of hematopoietic stem cells mobilization, n (%):		
Г-КСФ G-CSF	46 (46,5)	20 (50)
циклофосфамид cyclophosphamide	20 (20,2)	11 (27,5)
этопозид etoposide	13 (13,1)	—
высокодозная химиотерапия high-dose chemotherapy	12 (12,12)	6 (15)
Г-КСФ + плериксафор G-CSF + plerixafor	7 (7,07)	3 (7,5)
комбинированный метод combination method	1 (1,01)	—
Количество CD34 ⁺ , ×10 ⁶ /кг Number of CD34 ⁺ , ×10 ⁶ /kg	2 (0,78–16)	2,58 (0,6–9,3)
День начала лихорадки Day of fever onset	5 (1–10)	—

Примечание. Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
Note. Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor.

Таблица 2. Встречаемость мукозитов ротовой полости и желудочно-кишечного тракта в исследовании
Table 2. Prevalence of oral and gastrointestinal mucositis in the study

Осложнение Complication	Группа инфекционных осложнений (n = 99) Infectious complications group (n = 99)	Группа контроля (n = 40) Control group (n = 40)
Мукозит ротовой полости, n (%): Oral mucositis, n (%):	53 (53,5)	19 (47,5)
I степень grade I	24 (45,3)	12 (63,1)
II степень grade II	23 (43,4)	6 (31,6)
III степень grade III	4 (7,5)	1 (5,3)
IV степень grade IV	2 (3,8)	0
Мукозит желудочно-кишечного тракта, n (%): Gastrointestinal mucositis, n (%):	33 (33,3)	6 (15)
I степень grade I	16 (48,5)	2 (5)
II степень grade II	6 (18,2)	2 (5)
III степень grade III	9 (27,3)	2 (5)
IV степень grade IV	2 (6)	0

I и II степеней в равном соотношении. Мукозиты желудочно-кишечного тракта представлены диареей (табл. 2).

У большинства (n = 77 (77,8 %)) пациентов группы инфекционных осложнений развилась ФН со стерильными посевами крови. Бактериemia выявлена

у 21 (21,2 %) пациента: у 15 (71,5 %) больных бактериальная флора представлена грамположительными возбудителями, у 4 (19 %) — грамотрицательными бактериями, у 2 (9,5 %) пациентов выявлялась полимикробная инфекция. У 1 пациента выявлен вирус гриппа H1N1.

Сравнительная характеристика значений биомаркеров воспаления проводилась между 2 группами на 1, 3 и 7-й дни после инфузии стволовых клеток. Медианные уровни СРБ и ПКТ на 1-й день были выше в группе пациентов с инфекционными осложнениями, чем в группе контроля, различия оказались статистически значимыми. Так, медиана уровня СРБ на 1-й день составила 2,1 (0,1–71,1) мг/л в группе инфекционных осложнений, а в группе контроля – 1,5 (0,3–14,6) мг/л; $p = 0,028$. Уровень ПКТ на 1-й день был низким в абсолютном выражении в обеих группах, однако повышение в группе инфекционных осложнений было статистически значимым: 0,10 (0,02–1,08) нг/мл в группе инфекционных осложнений и 0,07 (0,02–0,346) нг/мл в группе контроля; $p < 0,001$. Значения ПСП на 1-е сутки после инфузии стволовых клеток не продемонстрировали значимой разницы между группами: медиана уровня ПСП в группе контроля достигла 159,5 (16,5–630) пг/мл, а в группе инфекционных осложнений – 177,5 (39,8–1022) пг/мл; $p = 0,26$ (табл. 3).

На 3-й день получены данные о статистически значимых различиях между группами по всем 3 маркерам. У пациентов, перенесших инфекционные ослож-

нения, наблюдалось опережающее нарастание показателей: медиана СРБ достигла 9,9 (0,1–162,4) мг/л, существенно превышая таковую в группе контроля: 1,75 (0,2–30) мг/л; $p < 0,001$. Уровень ПКТ к 3-му дню также повысился в группе инфекции до 0,118 (0,02–8,02) нг/мл, в то время как в группе контроля оставался на уровне 0,076 (0,02–0,365) нг/мл. Уровень ПСП к 3-м суткам продемонстрировал медленный, но явный рост: медиана составила 234 (34,6–1480) пг/мл у пациентов группы инфекционных осложнений и 173,5 (74,8–1199) пг/мл в группе контроля ($p = 0,006$). Таким образом, за 1–3 дня до времени наиболее часто возникающего дебюта лихорадки (5-й день) у пациентов с потенциально развивающимися осложнениями уже фиксировалось статистически значимое повышение уровня биомаркеров воспаления по сравнению с неинфицированными больными. Это может позволить рассматривать динамику уровней СРБ, ПКТ и ПСП как ранний предиктор грядущей инфекции (табл. 4).

На 7-е сутки после трансплантации уровни маркеров продолжали увеличиваться в обеих группах, отражая кумулятивное воспалительное воздействие в течение длительной нейтропении (табл. 5). В целом к концу 1-й недели после ауто-ТГСК все пациенты

Таблица 3. Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 1-й день после инфузии стволовых клеток

Table 3. Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 1 after stem cell infusion

Маркер Marker	Медиана в группе инфекционных осложнений Median in the infectious complications group	Медиана в группе контроля Median in the control group	p	n (группа инфекционных осложнений) n (infectious complications group)	n (группа контроля) n (control group)
СРБ CRP	2,1 мг/л 2.1 mg/L	1,5 мг/л 1.5 mg/L	0,028	99	40
ПКТ PCT	0,1 нг/мл 0.1 ng/mL	0,07 нг/мл 0.07 ng/mL	<0,001	99	40
ПСП PSP	177,5 пг/мл 177.5 pg/mL	159,5 пг/мл 159.5 pg/mL	0,26	99	40

Таблица 4. Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 3-й день после инфузии стволовых клеток

Table 4. Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 3 after stem cell infusion

Маркер Marker	Медиана в группе инфекционных осложнений Median in the infectious complications group	Медиана в группе контроля Median in the control group	p	n (группа инфекционных осложнений) n (infectious complications group)	n (группа контроля) n (control group)
СРБ CRP	9,9 мг/л 9.9 mg/L	1,75 мг/л 1.75 mg/L	<0,001	94	36
ПКТ PCT	0,118 нг/мл 0.118 ng/mL	0,076 нг/мл 0.076 ng/mL	<0,001	94	36
ПСП PSP	234 пг/мл 234 pg/mL	173,5 пг/мл 173.5 pg/mL	0,006	94	36

Таблица 5. Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 7-й день после инфузии стволовых клеток

Table 5. Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 7 after stem cell infusion

Маркер Marker	Медиана в группе инфекционных осложнений Median in the infectious complications group	Медиана в группе контроля Median in the control group	<i>p</i>	<i>n</i> (группа инфекционных осложнений) <i>n</i> (infectious complications group)	<i>n</i> (группа контроля) <i>n</i> (control group)
СРБ CRP	69,6 мг/л 69.6 mg/L	34,35 мг/л 34.35 mg/L	<0,001	99	40
ПКТ PCT	0,177 нг/мл 0.177 ng/mL	0,111 нг/мл 0.111 ng/mL	<0,001	99	40
ПСП PSP	343 пг/мл 343 pg/mL	206 пг/мл 206 pg/mL	<0,001	99	40

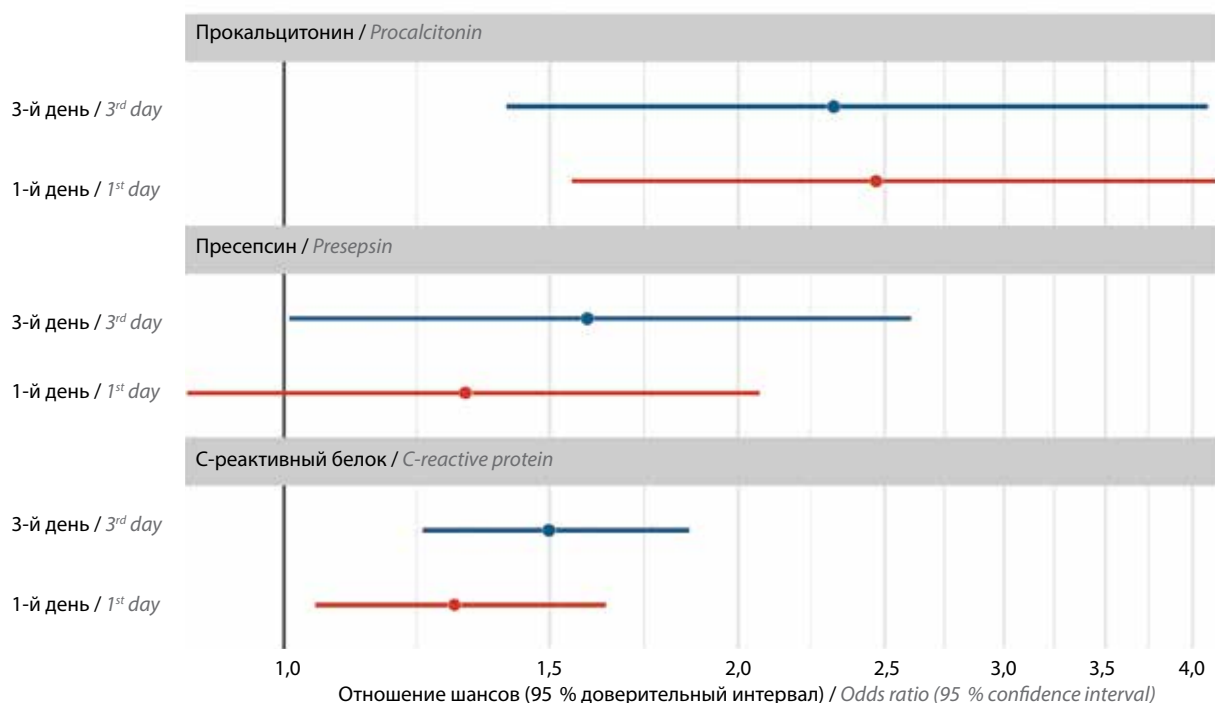


Рис. 2. Связь концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина, определяемых на 1-й и 3-й дни после инфузии стволовых клеток, с шансами развития лихорадки при увеличении концентрации маркера в 2 раза
Fig. 2. The relationship between C-reactive protein, procalcitonin and presepsin concentration on the 1st and 3rd days after stem cell infusion and developing fever with a 2-fold increase in marker concentration

имели повышение уровней маркеров воспаления, но в группе инфекционных осложнений эти показатели были значимо выше.

Проводился анализ связи показателей СРБ, ПКТ и ПСП, определяемых в 1-й и 3-й дни, с риском развития лихорадки (рис. 2). Выявлено, что рост уровня СРБ в 2 раза в 1-й день в среднем увеличивает риск развития инфекционных осложнений в 1,3 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,63) ($p = 0,021$), а на 3-й день – в 1,59 раза (95 % ДИ 1,24–1,86) ($p < 0,001$). Рост уровня ПКТ в 2 раза связан с увеличением шансов развития лихорадки в 2,47 раза на 1-й день (95 % ДИ 1,55–4,15) ($p < 0,001$) и в 2,31 раза на 3-й день (95 % ДИ

1,4–4,1) ($p = 0,002$). ПСП не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с шансом развития инфекции ни в 1-й, ни в 3-й дни: отношение шансов для роста уровня маркера в 2 раза на 1-й день составило 1,32 (95 % ДИ 0,86–2,07) ($p = 0,209$). На 3-й день наблюдалась небольшая тенденция в статистически значимой ассоциации в 1,59 раза при росте маркера в 2 раза (95 % ДИ 1,01–2,6) ($p = 0,054$).

Проведен ROC-анализ для оценки точности модели (рис. 3). AUC для СРБ составила 0,62 (95 % ДИ 0,52–0,72) на 1-й день и 0,75 (95 % ДИ 0,66–0,84) на 3-й день. AUC для концентрации ПКТ на 1-й день составила 0,71 (95 % ДИ 0,61–0,8), на 3-й день – 0,7 (95 % ДИ

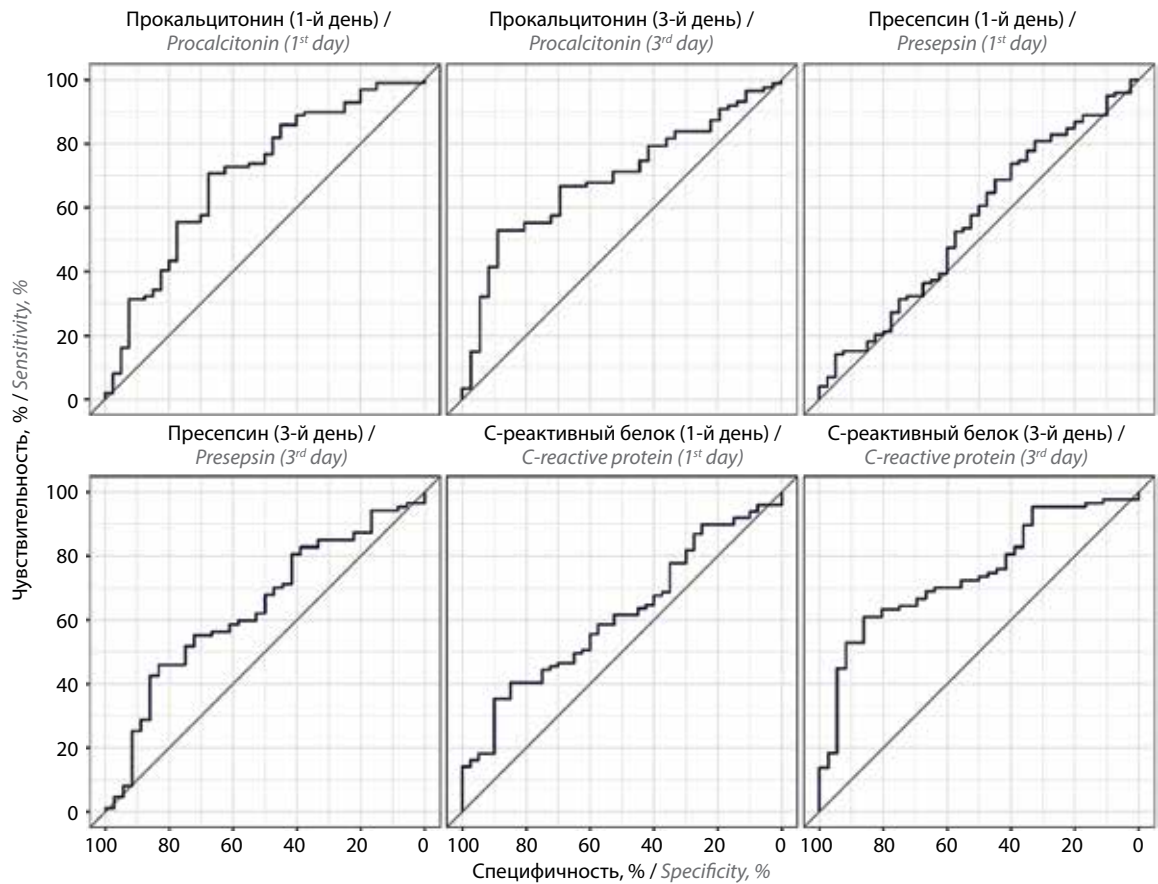


Рис. 3. Результаты ROC-анализа уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина, определяемых на 1-й и 3-й дни после инфузии стволовых клеток, в качестве предикторов развития лихорадки
Fig. 3. ROC analysis of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin levels on days 1 and 3 after stem cell infusion as predictors of fever development

Таблица 6. Пороговые концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) в качестве предикторов развития лихорадки
Table 6. Threshold concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) as predictors of fever development

Биомаркер воспаления Inflammatory biomarker	Порог Threshold level	Чувствительность (95 % доверительный интервал), % Sensitivity (95 % confidence interval), %	Специфичность (95 % доверительный интервал), % Specificity (95 % confidence interval), %
1-й день 1 st day			
СРБ CRP	4,05 мг/л 4.05 mg/L	40,4 (30,7–50,7)	85 (70,2–94,3)
ПКТ PCT	0,08 нг/мл 0.08 ng/mL	70,7 (60,7–79,4)	67,5 (50,9–81,4)
ПСП PSP	139,5 пг/мл 139.5 pg/mL	73,7 (63,9–82,1)	40 (24,9–56,7)
3-й день 3 rd day			
СРБ CRP	6,25 мг/л 6.25 mg/L	60,9 (49,9–71,2)	86,1 (70,5–95,3)
ПКТ PCT	0,11 нг/мл 0.11 ng/mL	52,9 (41,9–63,7)	88,9 (73,9–96,9)
ПСП PSP	240,5 пг/мл 240.5 pg/mL	46 (35,2–57)	83,3 (67,2–93,6)

Таблица 7. Концентрация маркеров воспаления в зависимости от наличия bacteriemia у пациентов группы инфекционных осложнений
Table 7. Inflammation biomarkers concentration depending on the presence of bacteremia in patients with infectious complications

Биомаркер Biomarker	Концентрация Concentration		p
	Нет бактериемии Without bacteremia	Есть бактериемия With bacteremia	
1-й день 1 st day			
С-реактивный белок C-reactive protein	1,95 (0,3–60,2) мг/л 1.95 (0.3–60.2) mg/L	2,75 (0,1–71,1) мг/л 2.75 (0.1–71.1) mg/L	0,89
Прокальцитонин Procalcitonin	0,108 (0,02–1,08) нг/мл 0.108 (0.02–1.08) ng/mL	0,1 (0,031–0,206) нг/мл 0.1 (0.031–0.206) ng/mL	0,14
Пресепсин Presepsin	175,5 (39,8–1022) пг/мл 175.5 (39.8–1022) pg/mL	181,5 (105–934) пг/мл 181.5 (105–934) pg/mL	0,56
3-й день 3 rd day			
С-реактивный белок C-reactive protein	9,9 (0,336–101,9) мг/л 9.9 (0.336–101.9) mg/L	9,95 (0,1–162,4) мг/л 9.95 (0.1–162.4) mg/L	0,65
Прокальцитонин Procalcitonin	0,123 (0,02–8,02) нг/мл 0.123 (0.02–8.02) ng/mL	0,107 (0,06–0,356) нг/мл 0.107 (0.06–0.356) ng/mL	0,74
Пресепсин Presepsin	232 (24,6–1480) пг/мл 232 (24.6–1480) pg/mL	261 (102–849) пг/мл 261 (102–849) pg/mL	0,5

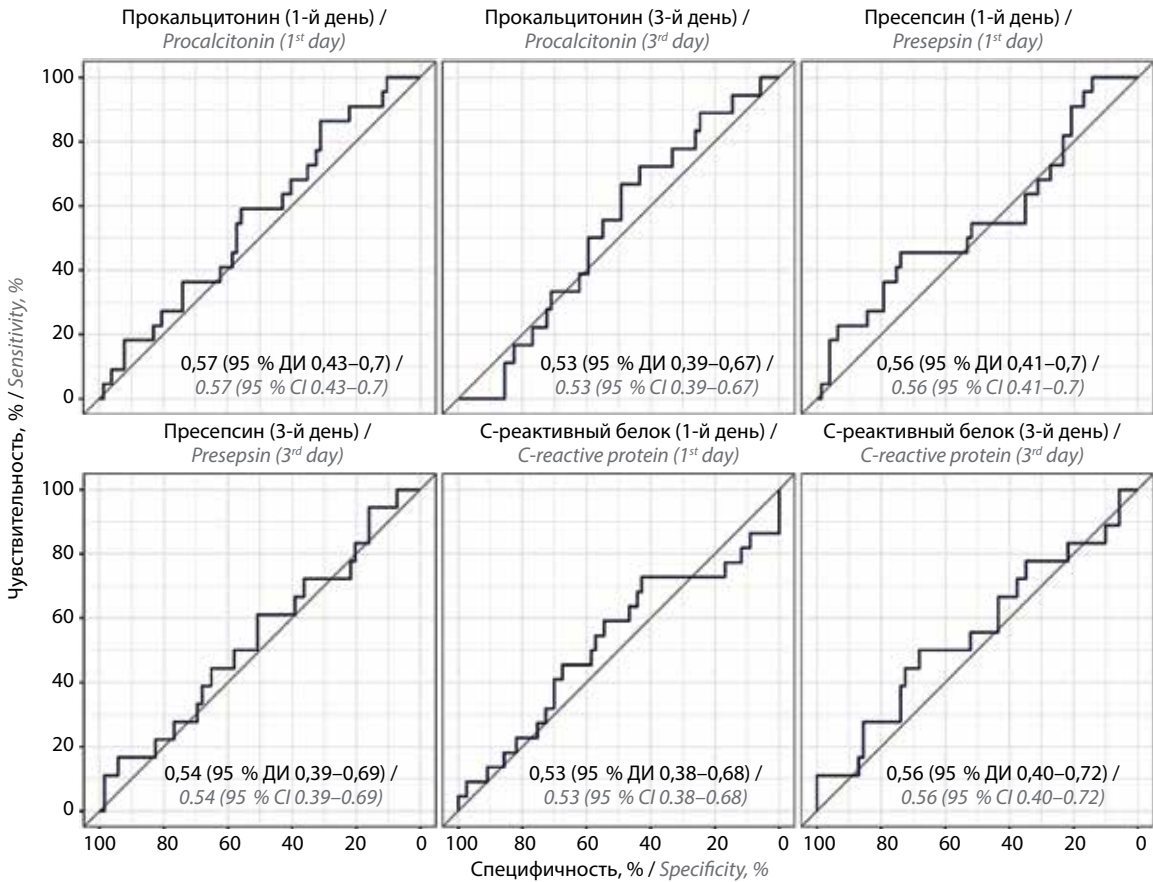


Рис. 4. Результаты ROC-анализа уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития bacteriemia у пациентов группы инфекционных осложнений. ДИ – доверительный интервал
Fig. 4. ROC analysis of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin levels as predictors of bacteremia development in patients with infectious complications. CI – confidence interval

0,6–0,79). AUC для ПСП в качестве предиктора развития лихорадки составила 0,56 (95 % ДИ 0,45–0,66) на 1-й день и 0,64 (95 % ДИ 0,53–0,75) на 3-й.

Для оценки способности биомаркеров предсказывать развитие инфекционного осложнения проведен анализ их чувствительности и специфичности. Лучшие результаты продемонстрировал ПКТ: по результатам анализа оптимальным порогом для данного маркера на 3-й день оказался уровень 0,11 нг/мл (табл. 6). При превышении этого значения вероятность развития ФН резко возрастала: в 9 раз (95 % ДИ 3,23–32,1) ($p < 0,001$).

Специфичность данного уровня ПКТ составила 88,9 %, что означает высокую точность подтверждения: у большинства пациентов без инфекции уровень ПКТ оставался $< 0,11$ нг/мл. Чувствительность ПКТ, в свою очередь, составила 52,9 %, т.е. примерно у половины пациентов с инфекцией уровень ПКТ превышал пороговое значение к 3-му дню.

Также на 3-й день концентрация ПКТ $> 0,11$ нг/мл была ассоциирована с высокой положительной прогностической ценностью (ППЦ) – 92 (95 % ДИ 80,8–97,8). Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), в свою очередь, составила 43,8 % (95 % ДИ 32,2–55,9).

Концентрация ПКТ на 1-й день $> 0,08$ нг/мл была связана с увеличением вероятности развития лихорадки в 5 раз (95 % ДИ 2,31–11,4) ($p < 0,001$), при этом чувствительность данного значения была выше, чем на 3-й день, и составила 70,7 % (95 % ДИ 60,7–79,4), но специфичность была ниже – 67,5 % (95 % ДИ 50,9–81,4). ППЦ для данной концентрации ПКТ составила 84,3 % (95 % ДИ 74,7–91,4), ОПЦ – 48,2 % (95 % ДИ 34,7–62).

Пороговый уровень СРБ на 1-й день составил 4,05 мг/л и был ассоциирован с увеличением шанса развития лихорадки в 3,84 раза (95 % ДИ 1,57–10,9) ($p = 0,006$). Значение СРБ, несколько превышающее референсное на 3-й день, соотносилось с увеличением риска развития лихорадки практически в 10 раз. Однако уровень СРБ при достаточно высокой специфичности продемонстрировал относительно низкую чувствительность. При этом ППЦ на 1-й день составила 87 % (95 % ДИ 73,7–95,1), ОПЦ – 36,6 % (95 % ДИ 26,8–47,2). На 3-й день прогностическая ценность маркера при концентрации несколько выше референсных значений достигла 91,4 % (95 % ДИ 81–97,1) для ППЦ и 47,7 % (95 % ДИ 35,1–60,5) для ОПЦ.

Пресепсин в плане предсказания развития лихорадки не превосходил традиционные маркеры. Отмечено увеличение вероятности развития лихорадки в 1,87 раза (95 % ДИ 0,86–4,06) ($p = 0,113$) при росте концентрации ПСП $> 139,5$ пг/мл на 1-й день. ППЦ данного результата составила 75,3 % (95 % ДИ 65,5–83,5), ОПЦ – 38,1 % (95 % ДИ 23,6–54,4). Рост уровня ПСП на 3-й день $> 240,5$ пг/мл был ассоциирован с увеличением шансов развития ФН в 4,26 раза (95 % ДИ

1,7–12,3) ($p = 0,004$). ППЦ составила 87 % (95 % ДИ 73,7–95,1), ОПЦ – 39 % (95 % ДИ 28–50,8).

Таким образом, ранний ПКТ-тест дает важную информацию о риске инфекций: если на 3-й день после трансплантации уровень ПКТ остается очень низким, вероятность тяжелого инфекционного осложнения невысокая, а вот его существенное повышение служит тревожным сигналом.

Дополнительно проведен анализ связи бактериемии с динамикой биомаркеров. В группе с инфекционными осложнениями у 21 пациента выявлена бактериемия, у остальных 77 больных посевы крови были стерильными. При сравнении динамики уровней СРБ, ПКТ и ПСП между данными подгруппами не выявлено статистически значимых различий: повышение уровня маркеров было сопоставимым у больных с доказанной бактериемией и клинической инфекцией без выделенного патогена (табл. 7).

Результаты анализа ROC-кривой также показали, что на основании имеющихся данных и числа больных применение биомаркеров воспаления в качестве моделей определения бактериемии обладает неудовлетворительной прогностической силой. ROC-кривые стремятся к диагональной линии, что свидетельствует о нецелесообразности использования СРБ, ПКТ и ПСП для прогнозирования бактериемии (рис. 4).

Таким образом, реакция биомаркеров отражает наличие воспалительного инфекционного процесса независимо от факта выделения возбудителя. Практически это означает, что отсутствие роста бактерий в посевах не должно вводить в заблуждение: при нарастающей концентрации биомаркеров следует продолжать рассматривать состояние пациента как вероятное инфекционное осложнение и проводить соответствующие лечебно-диагностические мероприятия.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют важность динамического мониторинга биомаркеров воспаления у пациентов, перенесших ауто-ТГСК, для раннего прогнозирования инфекционных осложнений и оптимизации последующего лечения. Уже через 24 ч после трансплантации, т.е. еще до развития нейтропении, в соответствующей группе пациентов отмечалось опережающее повышение уровней СРБ и ПКТ по сравнению с больными группы контроля. Это может отражать ранний ответ организма на вероятную инфекцию или начальную бактериальную транслокацию через поврежденные слизистые оболочки (например, при мукозите). Несмотря на количественно небольшую разницу, эта тенденция значима и согласуется с данными литературы о том, что биомаркеры способны предвосхитить клинические проявления инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [21, 41].

К 3-му дню после трансплантации различия по всем исследуемым биомаркерам становятся отчетливыми, что совпадает по времени с развитием агранулоцитоза.

Известно, что медианное время наступления нейтропнической лихорадки после ВДХТ составляет около 5 дней; таким образом, измерение уровней СРБ, ПКТ и ПСП на 3-й день посттрансплантационного периода позволяет получить прогностическую информацию за 2 дня до ожидаемого начала ФН. В нашем исследовании именно отметка 3-го дня показала наибольшую ценность: у пациентов с грядущей инфекцией наблюдались существенно более высокие уровни маркеров, тогда как у пациентов без инфекции показатели оставались низкими. Это ключевое наблюдение указывает на возможность ранней стратификации риска: кого из трансплантированных пациентов следует взять под усиленное наблюдение в течение следующих нескольких суток.

Наибольшую специфичность в плане предсказания инфекции продемонстрировал ПКТ. Хотя абсолютные уровни ПКТ в первые дни оставались низкими, даже небольшое превышение порогового уровня 0,11 нг/мл к 3-м суткам существенно ассоциировалось с дальнейшим развитием лихорадки. ПКТ, как отмечалось, — достаточно специфичный маркер именно бактериальной инфекции, и его низкий уровень практически исключает тяжелый бактериальный сепсис [30].

Полученные факты в контексте ПКТ и его связи с развитием инфекции у пациентов с агранулоцитозом имеют практическую значимость. Например, если на 3-й день после ауто-ТГСК у больного в анализах определяется нейтропения, но уровень ПКТ $<0,11$ нг/мл, а также отсутствуют другие признаки инфекции, можно с большой долей уверенности продолжить наблюдение без назначения антибиотиков, ограничившись профилактическими мерами. С другой стороны, даже умеренный рост уровня ПКТ на фоне отсутствия явных симптомов должен насторожить врача. В стандартной практике трансплантационных центров назначение антибиотиков при нейтропении обычно привязано к появлению лихорадки, но, как показывают полученные нами данные, биомаркер может сигнализировать об инфекции до подъема температуры. Теоретически это открывает возможность для превентивного назначения антибиотиков: если на 3-й день наблюдается значимое увеличение ПКТ, можно рассмотреть более раннее начало эмпирической антибиотикотерапии, не дожидаясь клинической манифестации, особенно у пациентов группы высокого риска. Такой подход требует подтверждения в проспективных исследованиях, однако в отдельных центрах уже предпринимаются попытки использовать ПКТ-ориентированные стратегии ведения нейтропенической лихорадки [24–26].

Конечно, в клинической практике желательна высокая ОПЦ: она подразумевает, что ложноотрицательные результаты сводятся к минимуму. Однако умеренная или низкая ОПЦ, как в случае результата ПКТ, может быть приемлема в наших обстоятельствах, так как диагностика проводится при достаточно низких значениях маркера.

Роль СРБ в прогнозировании инфекций оказалась менее специфичной. Тем не менее данный биомаркер подтвердил полезность как чувствительный ранний тест: увеличение его уровня наблюдалось практически у всех пациентов с инфекцией и начиналось вскоре после трансплантации. Хотя сами по себе значения СРБ на 1-й и 3-й дни невелики, важно отслеживать тренд: при стабильно невысоком уровне СРБ риск серьезной инфекции минимален, тогда как его ускоренный рост — повод для настороженности. Известно, что даже у пациентов без лихорадки уровень СРБ при химиоиндуцированной нейтропении может расти, отражая таким образом синтез в ответ на провоспалительные цитокины [18]. Однако у инфицированных пациентов рост уровня СРБ опережал и превышал таковой у неинфицированных, что позволяет использовать данный маркер как часть прогностической модели. Конечно, специфичность СРБ ниже, чем ПКТ. Уровень СРБ повышается при любых воспалительных процессах. Тем не менее именно из-за универсальности и относительно невысокой цены теста СРБ остается незаменимым индикатором для мониторинга состояния тяжелобольных: если уровень СРБ не растет, скорее всего, ничего опасного не происходит, а вот любое существенное повышение требует внимания. В сочетании с ПКТ это дает оптимальный баланс: СРБ чувствителен к малейшим отклонениям, а ПКТ помогает понять их природу.

Пресепсин, будучи относительно новым маркером, продемонстрировал интересные особенности. Во-первых, повышение его уровня в первые дни было не столь выраженным, как у СРБ и ПКТ, что может быть связано с крайне низким исходным уровнем и, возможно, требованием наличия достаточной бактериальной нагрузки для высвобождения значимого количества биомаркера. Однако уже к 3-му дню различия между группами стали значимыми. Это может быть свидетельством того, что даже в условиях агранулоцитоза иммунная система способна синтезировать ПСП при наличии инфекции. Это подтверждает гипотезу о том, что источником ПСП могут быть не только нейтрофилы, но и другие клетки — вероятно, тканевые макрофаги или моноциты [42]. Таким образом, опасения, что при нейтропении ПСП не будет показательным маркером, не подтвердились — он повышается, хотя, возможно, и несколько позже.

Отсутствие связи биохимических маркеров воспаления с бактериемией подчеркивает, что биомаркеры могут рассматриваться как самостоятельные критерии инфекции наряду с клиническими и микробиологическими. Часто у онкогематологических пациентов возбудитель идентифицировать не удается: в нашем исследовании более 70 % эпизодов ФН — без выделения патогена. В таких случаях именно динамика биомаркеров воспаления и общее состояние пациента могут лежать в основе принятия решений. Повышенные уровни СРБ, ПКТ и ПСП подтверждают наличие

инфекционного процесса даже при отрицательных посевах, позволяя продолжать антибактериальную терапию. С другой стороны, если все культуры стерильны, а маркеры быстро нормализуются, можно предположить, что эпизод лихорадки носил неинфекционный характер (например, синдром высвобождения цитокинов), и избежать избыточной антибиотикотерапии. Таким образом, информация о биомаркерах должна интерпретироваться комплексно: в динамике, во взаимосвязи друг с другом и клиническими данными.

Выводы из нашего исследования могут быть непосредственно внедрены в клиническую практику отделений трансплантации костного мозга. Во-первых, целесообразно включить в стандарт наблюдения ежедневный мониторинг уровня ПКТ у пациентов, получающих ВДХТ с ауто-ТГСК. Такой мониторинг не требует больших ресурсов: современные экспресс-анализаторы позволяют получать результаты в течение 1 ч, но полученная информация может помочь в клинической интерпретации. Во-вторых, мы рекомендуем обязательное измерение уровня ПКТ на 3-й день после инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Полученное значение поможет стратифицировать риск: уровень ПКТ $>0,11$ нг/мл указывает на высокую вероятность инфекционного осложнения. Таких пациентов следует особенно тщательно курировать: проводить детальный осмотр, в некоторых ситуациях превентивно назначить антибактериальные препараты, расширить мониторинг. Если уровень ПКТ продолжает расти в динамике даже без лихорадки, это серьезный повод для начала диагностики: обследовать пациента на скрытые очаги инфекции (придаточные пазухи носа, центральный венозный катетер и др.). Внедрение таких подходов основано на доказанных нами фактах и направлено на улучшение исходов: раннее начало лечения у тех, кто в нем нуждается, и отказ от ненужной терапии у тех, кто, вероятно, не инфицирован.

Конечно, использование биомаркеров не отменяет и не заменяет стандартных методов диагностики. «Золотым стандартом» остаются идентификация возбудителя и подтверждение источника инфекции. Тем не менее в динамичной ситуации развития ФН, когда счет идет на часы, биохимические маркеры воспаления дают важную и опережающую информацию. Крайне перспективным видится комплексный подход, включающий анализ нескольких маркеров воспаления [7, 10, 15, 17]. Возможно, в будущем появятся новые

маркеры или молекулярные сигнатуры, позволяющие еще точнее предсказывать инфекционные осложнения. Но и существующие биомаркеры при грамотном использовании могут значимо повысить качество ведения пациентов.

Наше исследование проводилось на достаточно однородной группе — пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями после ауто-ТГСК. Больные после аллогенной трансплантации в исследование не включались. Полученные результаты, таким образом, напрямую применимы прежде всего к аналогичным когортам. Отдельно не изучалась вирусная и грибковая этиология инфекционных осложнений. В нашем исследовании только у 1 пациента диагностирован вирус гриппа, подтвержденный результатами мазков со слизистых оболочек, и у 1 пациента диагностирована пневмоцистная пневмония по данным томографии и бактериологических посевов бронхоальвеолярного лаважа. Влияние вирусных инфекций или инвазивных микозов на уровни СРБ, ПКТ и ПСП требует дальнейшего изучения. Тем не менее в практическом плане при ФН врач, как правило, проводит комплексную терапию всех возможных патогенов, поэтому общий факт наличия инфекции важнее, чем ее природа на начальном этапе. Еще одно ограничение — отсутствие строгого протокола, регламентирующего решение о начале приема антибиотиков на основании маркеров: исследование носило наблюдательный характер. Перспективным шагом было бы проведение рандомизированного исследования, где терапевтическая тактика (раннее начало/отмена антибиотиков) определялась бы уровнями биомаркеров, а именно ПКТ, что позволило бы напрямую оценить влияние биомаркеров на исходы.

Заключение

Сложность прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК остается актуальной проблемой в терапии злокачественных лимфом и плазмоклеточных опухолей. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую клиническую ценность биомаркеров воспаления в данной когорте больных. Оптимальной тактикой представляется комплексный подход, предполагающий динамическую оценку уровня нескольких биомаркеров (прежде всего ПКТ и СРБ) в сочетании с клиническими, микробиологическими и радиологическими данными для ранней диагностики инфекционных осложнений.

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

1. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(6):803–12. DOI: 10.1038/s41409-024-02248-9
2. Yeshurun M., Rozovski U., Shargian L. et al. Infection prevention practices among EBMT hematopoietic cell transplant centers: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant* 2023;58(4):414–23. DOI: 10.1038/s41409-023-01916-6
3. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
4. Signorelli J., Zimmer A., Liewer S. et al. Incidence of febrile neutropenia in autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2020;22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225
5. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;4(52):e56–93. DOI: 10.1093/cid/cir073
6. Gill J., Busca A., Cinatti N. et al. Bacterial bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: etiology, risk factors and outcome in a single-center study. *Microorganisms* 2023;11(3):742. DOI: 10.3390/microorganisms11030742
7. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;3(69):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
8. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2082–94. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
9. Ho K.M., Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009;2(37):234–41. DOI: 10.1177/0310057X0903700217
10. Simon L., Gauvin F., Amre D.K. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Clin Infect Dis* 2005;9(40):1386–8]. *Clin Infect Dis* 2004;2(39):206–17. DOI: 10.1086/421997
11. De Oliveira V.M., Moraes R.B., Stein A.T., Wendland E.M. Accuracy of C-reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;42:129–37. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025
12. Sbrana A., Torchio M., Comolli G. et al. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol* 2016;3(39):174–80.
13. Korpelainen S., Intke C., Hämäläinen S. et al. Soluble CD14 as a diagnostic and prognostic biomarker in hematological patients with febrile neutropenia. *Dis Markers* 2017;2017:9805609. DOI: 10.1155/2017/9805609
14. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzou V. et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. *Cureus* 2021;5(13):e15019. DOI: 10.7759/cureus.15019
15. Verlinden A., De Vroey V., Roelant E. et al. Comparison of the power of procalcitonin and C-reactive protein to differentiate between different etiologies of febrile neutropenia in patients with prolonged profound neutropenia. *Blood* 2017;130(Suppl 1):3221. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.3221.3221
16. Lu B., Zhang Y., Li C. et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 2018;8(36):1341–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.038
17. Meisner M., Tschakowsky K., Palmaers Th. Procalcitonin and CRP in septic shock: inflammatory parameters with different kinetics. *Intensive Care Med* 1996;22(S1):s13. DOI: 10.1007/BF01921187
18. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update [published correction appears in *J Clin Invest* 2003;112(2):299]. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805–12. DOI: 10.1172/JCI18921
19. Póvoa P., Souza-Dantas V.C., Soares M., Salluh J.F. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care* 2011;15(3):R129. DOI: 10.1186/cc10242
20. Saarinen U.M., Strandjord S.E., Warkentin P.I. et al. Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus-host disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1987;4(44):540–6. DOI: 10.1097/00007890-198710000-00017
21. Póvoa P., Coelho L., Dal-Pizzol F. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 2023;2(49):142–53. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y
22. Kollu V., Mott S.L., Dozeman L. et al. C-reactive protein monitoring can predict neutropenic fever during autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2017;130(Suppl 1):5529. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5529.5529
23. Shimony S., Rozovski U., Sudry N. et al. Early detection of infectious complications during induction therapy for acute leukemia with serial C-reactive protein biomarker assessment. *Leuk Lymphoma* 2020;61(11):2708–13. DOI: 10.1080/10428194.2020.1779253
24. Morgan J.E., Phillips B. PAnTher Cub: procalcitonin-guided antibiotic therapy for febrile neutropenia in children and young people with cancer – a single-arm pilot study. *BMJ Paediatr Open* 2022;6(1):e001339. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001339
25. Waldron C.A., Pallmann P., Schoenbuchner S. et al. Procalcitonin-guided duration of antibiotic treatment in children hospitalised with confirmed or suspected bacterial infection in the UK (BATCH): a pragmatic, multicentre, open-label, two-arm, individually randomised, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2025;9(2):121–30. DOI: 10.1016/S2352-4642(24)00306-7
26. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis* 2016;4(1):ofw249. DOI: 10.1093/ofid/ofw249
27. Shan M., Shen D., Song T. et al. The clinical value of procalcitonin in the neutropenic period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2022;13:843067. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843067
28. Moustafa R., Albouni T., Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. *PLoS One* 2021;16(7):e0253842. DOI: 10.1371/journal.pone.0253842
29. Robinson J.O., Lamoth F., Bally F. et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* 2011;6(4):e18886. DOI: 10.1371/journal.pone.0018886
30. Jimeno A., García-Velasco A., del Val O. et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;11(100):2462–9. DOI: 10.1002/cncr.20275
31. Wu C.W., Wu J.Y., Chen C.K. et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2863–72. DOI: 10.1007/s00520-015-2650-8

32. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother* 2019;111:649–56. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124
33. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N. et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta* 2015;450:97–103. DOI: 10.1016/j.cca.2015.06.026
34. Nakamura M., Takeuchi T., Naito K. et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Crit Care* 2008;12(Suppl 2):194. DOI: 10.1186/cc6415
35. Cerasi S., Leardini D., Lisanti N. et al. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia [published correction appears in *Sci Rep* 2023;13(1):10356]. *Sci Rep* 2023;13(1):6464. DOI: 10.1038/s41598-023-33094-2
36. Макарова П.М., Галстян Г.М., Кречетова А.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина при септическом шоке у онкогематологических больных в состоянии агранулоцитоза. Материалы МНОАР, 2014. Makarova P.M., Galstyan G.M., Krechetova A.V. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in septic shock in oncohematological patients with agranulocytosis. Materials of the MSSAR, 2014. (In Russ.).
37. Stoma I., Karpov I., Uss A. et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(1):15–21. DOI: 10.1016/j.hemonc.2016.09.002
38. The BMT data book: including cellular therapy. Eds.: Munker R., Hildebrandt G.C., Lazarus H.M. et al. 3rd edn. Cambridge University Press, 2013. 560 p.
39. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шаббаева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2):60–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39 Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations 2020;10(3s2):60–6. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39*
40. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
41. Niehues T. C-reactive protein and other biomarkers – the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. *LymphoSign Journal* 2018;5(2):35–47. DOI: 10.14785/lymphosign-2018-0001
42. Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K. et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother* 2015;21(8):564–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011

Вклад авторов

Ю.Н. Дубинина: разработка концепции и методологии исследования, проведение исследования, контроль и анализ данных, работа с программным обеспечением, визуализация данных, написание текста статьи;
В.О. Саржевский: разработка концепции и методологии исследования, проведение исследования, работа с программным обеспечением, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин: проведение исследования, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

Yu.N. Dubinina: concept and methodology development, conducting research, data control and analysis, working with software, data visualization, article writing;
V.O. Sarzhevskiy: concept and methodology development, conducting research, working with software, data analysis, article editing;
V.Ya. Melnichenko, N.E. Mochkin: conducting research, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Дубинина / Yu.N. Dubinina: <https://orcid.org/0000-0002-2940-1823>
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>
Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>

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 этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.06.2025. Принята к публикации: 17.06.2025. Опубликовано онлайн: 08.09.2025.

Article submitted: 02.06.2025. Accepted for publication: 17.06.2025. Published online: 08.09.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-120-132>

Приверженность лечению у пациентов с множественной миеломой и болевым синдромом

Д.Э. Выборных¹, Э.З. Иругова¹, Л.В. Есина^{1,2}, С.Ю. Федорова¹, М.В. Соловьев¹, М.В. Соловьева¹, Л.П. Менделеева¹

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

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дмитрий Эдуардович Выборных dvyb@yandex.ru

Введение. Приверженность лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на результат терапии пациентов с множественной миеломой, осложненной болевым синдромом.

Цель исследования – уточнить особенности приверженности лечению у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Изучены данные 61 пациента с болевым синдромом, ассоциированным с бортезомибиндуцированной полинейропатией и мукозитом ротовой полости. Число мужчин – 17 (27,9 %), женщин – 44 (72,1 %). Медиана возраста – 52 (31–67) года. Оценку болевого синдрома и психометрических показателей больных проводили перед выполнением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (1-я точка), на 8-й (2-я точка) и 100-й (3-я точка) дни после трансплантации. Использовали валидизированные алгометрические и психометрические методы.

Результаты. На каждой точке исследования пациенты с высокой приверженностью объединялись в 1-ю группу, с низкой приверженностью – во 2-ю. На 1-й точке отмечались статистически значимые различия между группами по таким показателям, как качество жизни/удовлетворенность и степень полинейропатии. На 2-й точке обнаруживались значимые различия по типам отношения к болезни: в 1-й группе отмечалось преобладание адаптивных типов отношения к болезни (гармоничный, эргопатический), во 2-й – дезадаптивных (тревожный, неврастенический, сенситивный). На 3-й точке отмечались статистически значимое различие между группами по выраженности симптомов психических расстройств, наличие которых может ассоциироваться со снижением приверженности лечению, а также наличие исключительно в группе с низким уровнем приверженности терапии дезадаптивного (эгоцентрического) типа отношения к болезни.

Заключение. Приверженность лечению у больных множественной миеломой, осложненной болевым синдромом, представляет собой комплексную проблему, решать которую призвана мультидисциплинарная команда специалистов, в состав которой должны входить как врачи-гематологи, врачи-алгологи, так и специалисты в области психического здоровья (психиатры, медицинские психологи).

Ключевые слова: множественная миелома, болевой синдром, приверженность лечению, тип отношения к болезни, психическое расстройство

Для цитирования: Выборных Д.Э., Иругова Э.З., Есина Л.В. и др. Приверженность лечению у пациентов с множественной миеломой и болевым синдромом. Онкогематология 2025;20(3):120–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-120-132>

Adherence to treatment in patients with multiple myeloma and pain syndrome

D.E. Vybornykh¹, E.Z. Irugova¹, L.V. Esina^{1,2}, S. Yu. Fedorova¹, M.V. Solov'ev¹, M.V. Solov'eva¹, L.P. Mendeleeva¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Dmitry Eduardovich Vybornykh dvyb@yandex.ru

Background. Treatment adherence is one of the key factors influencing the therapy outcome in patients with multiple myeloma complicated by pain syndrome.

Aim. To clarify the treatment adherence features in patients with multiple myeloma.

Materials and methods. The data of 61 patients with pain syndrome associated with bortezomib-induced polyneuropathy and oral mucositis were studied. Men – 17 (27.9 %), women – 44 (72.1 %). Median age – 52 (31–67) years. Assessment of pain syndrome and psychometric parameters of patients was performed in hospital before autologous hematopoietic stem cell transplantation (1st point), on the 8th (2nd point) and 100th (3rd point) days after transplantation. Validated algometric and psychometric methods were used.

Results. At each study point, patients with high adherence were grouped into 1st group, and patients with low adherence were grouped into 2nd group. At 1st point, statistically significant differences were noted between the groups in such indicators as quality of life/satisfaction and the degree of polyneuropathy. At the 2nd point, significant differences were found in the types of patient's attitude toward illness: in the 1st group, adaptive types (harmonious, ergopathic) predominated, in the 2nd – maladaptive ones (anxious, neurasthenic, and sensitive). At 3rd point, a statistically significant difference was noted between the groups in the severity of mental disorders symptoms, the presence of which may be associated with decreased adherence to treatment, as well as the presence exclusively in the group with a low treatment adherence a maladaptive (egocentric) type of attitude toward illness.

Conclusion. Adherence to treatment in patients with multiple myeloma complicated by pain syndrome is a complex problem that requires a multidisciplinary team of specialists, which should include hematologists, algologists, and mental health specialists (psychiatrists, medical psychologists).

Keywords: multiple myeloma, pain syndrome, treatment adherence, type of attitude toward illness, mental disorder

For citation: Vybornykh D.E., Irugova E.Z., Esina L.V. et al. Adherence to treatment in patients with multiple myeloma and pain syndrome. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):120–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-120-132>

Введение

Множественная миелома (ММ) остается значимой медико-социальной проблемой, составляя около 10 % общего числа злокачественных новообразований крови и занимая 2-е место по распространенности среди онкогематологических патологий. Согласно результатам анализа данных исследования «Глобальное бремя болезней» (2021), за период 1990–2021 гг. наблюдалось более чем двукратное увеличение распространенности, заболеваемости, смертности и совокупного бремени заболевания, выраженного в годах жизни, скорректированных на инвалидность, особенно среди мужской популяции. Прогнозы указывают на дальнейший рост бремени ММ в ближайшие 15 лет. ММ преимущественно поражает пожилых людей, наиболее высокая заболеваемость и смертность наблюдаются в возрастной группе 70–74 года [1].

Схемы лечения ММ состоят из целого спектра цитостатических препаратов с различными механизмами действия в сочетании с кортикостероидами. Выбор лечения определяется возрастом и сопутствующими заболеваниями пациента, возможностью проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и ответом на предыдущую терапию [2].

Ключевым фактором, определяющим эффективность реализации терапевтического протокола, является приверженность пациентов лечению. Под этим термином понимается степень соответствия поведения больного предписанным врачебным рекомендациям, включая прием лекарственных средств, соблюдение диетологических предписаний, выполнение необходимой коррекции образа жизни, а также регулярное медицинское наблюдение. Приверженность лечению может быть исследована с помощью ряда прямых и косвенных методов, но до сих пор не существует «золотого стандарта» ее измерения. Это говорит о том,

что необходимо использовать взаимодополняющие методы [3, 4].

Данные об изучении приверженности лечению при ауто-ТГСК у больных ММ в литературе отсутствуют, однако в исследованиях приверженности лечению у пациентов после ТГСК при других заболеваниях системы крови показана значительная вариабельность результатов и методов оценки. Так, в работе Н.Л. Амопоо и соавт. рассмотрены 30 углубленных интервью с пациентами на сроках более 180 дней после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Основными методами оценки приверженности были подсчет таблеток и заполнение пациентами журналов приема лекарств [5].

В исследовании А. Derakhshan и соавт. выявлена низкая приверженность лечению в популяции пациентов. После алло-ТГСК она составила 27,7 и 22,7 % для преднизолона и циклоспорина соответственно, что указывает на необходимость более тщательного мониторинга использования лекарств пациентами после ТГСК. Авторы утверждают, что такой мониторинг становится особенно важным, поскольку соблюдение режима лечения может влиять на уровень циклоспорина как наиболее эффективного иммунодепрессанта в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» [6].

В обзоре С. Visintini и соавт. подчеркнуто, что medianное значение уровня приверженности фармакотерапии составило 61,8 % и оставалось стабильным со временем. Для препаратов с иммунодепрессивным действием данный показатель достигал 61,5 (31,3–88,8) %, тогда как для лекарственных средств, не относящихся к данной группе, – 65,2 (48–100) %. Среди факторов, ассоциированных со снижением приверженности лекарственной терапии, выделяются молодой возраст, более высокий психосоциальный риск, стресс, ежедневный прием иммунодепрессантов, снижение объема сопутствующей терапии и возникновение большего числа побочных эффектов [7]. Кроме того, группа

авторов, также возглавляемая С. Visintini, провела исследование приверженности пациентов после алло-ТГСК и сделала вывод, что приверженность медикаментозной терапии у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» — сложный поведенческий акт, который часто представляет собой проблему для клиницистов и включает совокупность по меньшей мере 4 категорий отношения пациентов к терапии иммунодепрессантами: трансформация необходимости приема иммунодепрессивной терапии из внешне навязанного обязательства в устойчивую привычку, балансирование между благоприятными и неблагоприятными эффектами иммунодепрессантов, отсутствие последовательного соблюдения предписанных регламентов фармакотерапии иммунодепрессантами, разработка и внедрение индивидуализированных стратегий для поддержания приверженности назначенному режиму приема иммунодепрессивных препаратов [8].

Л.Л. Исе и соавт. провели проспективное исследование с включением 200 амбулаторных пациентов после ТГСК, используя шкалу приверженности Мориски и шкалу приверженности иммуносупрессивной терапии [9]. Выявлено, что 51 % пациентов не придерживались назначенной терапии в целом, а 38 % — иммуносупрессивной терапии. Основными предикторами неприверженности оказались молодой возраст ($p = 0,009$), тревожно-депрессивные расстройства ($p = 0,008$) и наличие хронической реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,042$).

Многоцентровое исследование S. Belaiche и соавт. включало 242 пациента [10]. Применение теста оценки комплаенса показало, что у 18,8 % взрослых реципиентов приверженность лечению была высокой, у 72,4 % — умеренной, у 8,9 % — низкой. Пациенты с низкой приверженностью чаще сталкивались с побочными эффектами (46,3 % против 22,2 %; $p = 0,009$), а также менее регулярно принимали циклоспорин ($p = 0,023$) и валацикловир/ацикловир ($p = 0,023$).

Э.И. Кольгаева и соавт. отмечают, что приверженность лечению является ключевым фактором, влияющим на результат терапии пациентов после трансплантации органов и тканей. Несоблюдение врачебных предписаний увеличивает риск отторжения трансплантата и снижает выживаемость пациентов. Среди факторов, влияющих на приверженность, авторы указывают молодой возраст (ассоциирован с более низкой приверженностью), психические нарушения (депрессия, тревожные расстройства), социальную поддержку (ее отсутствие ухудшает приверженность) и сложность схемы лечения (много препаратов, частый прием). Исследователи сделали вывод, что необходима постоянная оценка приверженности на разных этапах после трансплантации. Рекомендуются использование валидизированных опросников и биохимического мониторинга. Врачи должны учитывать психологические и социальные факторы при планировании посттрансплантационного наблюдения [11].

Таким образом, проблема приверженности лечению пациентов с ММ актуальна, а число работ, посвященных этой теме, в отечественной литературе ограничено, в связи с чем нами выполнено исследование для уточнения особенностей приверженности лечению у больных ММ.

Материалы и методы

В период с 12.2022 по 04.2024 в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии госпитализированы 150 пациентов с ММ для выполнения ауто-ТГСК. В исследование включен 61 пациент, у которого при госпитализации диагностирована бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия (БИПН) I–II (52 (85,3 %) наблюдения) и III (9 (14,7 %) наблюдений) степеней. Обследование больных и заполнение ими опросников проводили трижды: перед началом предтрансплантационного кондиционирования (подготовка больного с помощью цитостатической терапии к трансплантации стволовых клеток) (1-я точка); на 7–9-й дни после ауто-ТГСК (2-я точка) в период миелотоксического агранулоцитоза, осложнившегося мукозитом ротовой полости (МРП) (II–III степени — 28 (45,9 %) наблюдений), некротической энтеропатией (II–IV степени — 46 (75,4 %) наблюдений), бактериальными/вирусными инфекциями (41 (67,2 %) наблюдение) при сохраняющихся клинических проявлениях полинейропатии, а также через 100 дней после ауто-ТГСК (3-я точка) на фоне полного восстановления гемопоэза и физического статуса, купирования осложнений за исключением нескольких случаев полинейропатии I–II стадий.

Всех пациентов осматривал квалифицированный психиатр НМИЦ гематологии — 1-й автор статьи. Неврологический осмотр, проведение электронейромиографии, лечение БИПН проводил квалифицированный невролог НМИЦ гематологии — соавтор статьи. Подробно диагностика и терапия БИПН изложены в статье Э.З. Ируговой и соавт. [12].

Использовали следующие валидизированные алгометрические и психометрические методы:

- опросник Pain Detect: скрининговый опросник для самоотчета, разработанный для оценки характера течения боли и диагностики невропатического компонента боли [13];
- опросник боли Мак-Гилла: характеризует качество и интенсивность боли [14];
- шкала катастрофизации боли: описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли [15];
- краткая психиатрическая оценочная шкала (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS): клиническая психиатрическая шкала для оценки степени выраженности продуктивной психопатологической симптоматики [16];

- шкала тревоги Бека: направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени их выраженности [17];
- шкала депрессии Бека: направлена на скрининг симптомов депрессии и оценку степени их выраженности [18];
- опросник типа отношения к болезни (ТОБОЛ): клинический тестовый метод, направленный на диагностику типа отношения к болезни [19];
- количественный опросник приверженности лечению, состоящий из 25 пунктов (КОП-25): клинко-психологический тестовый метод, предназначенный для количественной оценки приверженности лечению [20];
- метод оценки качества жизни и удовлетворенности (Q-Les-Q): позволяет диагностировать и сопоставлять удовлетворенность и качество жизни в сфере здоровья, эмоциональной сфере, социальной сфере, а также активности в свободное время [21].

Для дополнительной оценки болевого синдрома у пациентов мы разработали интегральный индекс боли (ИИБ), указывающий на интенсивность болевого синдрома: чем выше индекс, тем более выражен болевой синдром. Разработка ИИБ проведена с помощью алгоритма линейной регрессии (модель машинного обучения) с учетом основных показателей эмоционального состояния пациентов, сопряженных с характеристиками боли (уровень симптомов тревоги и депрессии, а также интегрального показателя приверженности лечению). Используемый алгоритм анализирует изученные с помощью алгологических методов характеристики боли, сопоставляет их с результатами, полученными при заполнении психопатологических опросников и опросника приверженности, и подбирает такие числовые веса, чтобы их сумма давала максимально точный прогноз. В результате каждая алгологическая шкала вносит свой вклад в рассматриваемый индекс: оценочный компонент боли по опроснику Мак-Гилла (Evaluative) в наибольшей степени определяет ИИБ; катастрофизация боли по опроснику катастрофизации (PCS) и эмоциональная окраска боли по опроснику Мак-Гилла (RangIndexAffect) усиливают его умеренно; нейропатический компонент боли по опроснику Pain Detect (PD) влияет слабо, а выраженность чувствительного компонента боли по опроснику Мак-Гилла (RangIndexSens) снижает исход. Итоговая формула вычисления ИИБ выглядит следующим образом:

$$\text{ИИБ} = 1,5 \times \text{Evaluative} + 0,2 \times \text{PCS} + 0,25 \times \text{RangIndexAffect} + 0,05 \times \text{PD} - 0,1 \times \text{RangIndexSens}.$$

Для оценки качества модели линейной регрессии рассчитаны следующие метрики:

- R^2 (коэффициент детерминации) 0,839 указывает на высокую долю объясненной дисперсии болевого индекса моделью;

- средняя абсолютная ошибка 0,043: в среднем предсказания модели отклоняются от фактических значений на 0,043 единицы;
- среднеквадратичная ошибка 0,003;
- корень из среднеквадратичной ошибки 0,055.

Таким образом, модель демонстрирует высокую точность и может быть использована для объективной количественной оценки выраженности болевого синдрома на основании психоэмоциональных и соматосенсорных данных пациента.

В процессе изучения больных ММ с болевым синдромом при БИПН, а также МРП нами выдвинута гипотеза о клинической гетерогенности предикторов приверженности лечению [12, 22]. Для проверки этой гипотезы предложена модель представления данных, основанная на использовании кластерного анализа (метод k-средних), с помощью которого вся выборка, сохранявшая свой состав на протяжении всех 3 точек исследования, разделена на каждой точке с учетом результатов КОП-25 на 2 группы, демонстрировавшие статистически значимые различия по уровню приверженности лечению, включая приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, интегральную приверженность. Данная стратификация позволила более детально и объективно идентифицировать показатели, оказывающие влияние на приверженность лечению.

Для каждой из 3 временных точек наблюдения рассчитана средняя оценка по показателю «интегральная приверженность лечению» в сформированных группах.

На 1-м этапе в 1-й группе (с более высокой приверженностью) средний балл составил 76,9; во 2-й группе (с низкой приверженностью) — 50,2; силуэтный коэффициент (метрика качества кластеризации, которая показывает, насколько хорошо каждый объект соответствует своему кластеру и насколько он отличим от других кластеров) равен 0,662, что говорит о хорошей разделимости групп.

На 2-м этапе группы показали значения 76,6 и 48,6 соответственно; силуэтный коэффициент составил 0,599, что также подтверждает устойчивую межгрупповую дифференциацию.

На 3-м этапе различие по приверженности между кластерами сохранялось (76,6 против 51,6), хотя силуэтный коэффициент снизился до 0,549, что может указывать на частичную размытость границ между группами к финальному этапу.

Таким образом, модель кластеризации показала устойчивую стратификационную способность, подтвержденную как различиями в уровнях приверженности, так и силуэтными коэффициентами. Это делает ее полезным инструментом для выявления подгрупп пациентов с различным профилем приверженности.

Статистический анализ

Описательные характеристики количественных переменных представляли в зависимости от их

распределения: при нормальности — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение и 95 % доверительный интервал; при отклонении от нормальности — медиана (межквартильный интервал); для долей указывали n (%). Нормальность каждого показателя на 3 временных точках проверяли критерием Шапиро–Уилка с коррекцией доли ложных отклонений (FDR) Бенджамини–Хохберга внутри семьи тестов «переменная $\times$ время». Повторные измерения сравнивали с помощью линейных смешанных моделей (random-intercept на пациента; фиксированные эффекты — группа, время и их взаимодействие); при ненормальности остатков применяли ранговую большую мультимодальную модель с перестановочными p -значениями. Кластерную структуру показателей приверженности определяли k -means по z -нормализованным предикторам; оптимальное число кластеров ($k = 2$) подтверждали средним силуэт-коэффициентом 0,58 и Гар-статистикой; устойчивость центроидов оценивали бутстрэп-репликациями (1000 перестановок). Переходы пациентов между кластерами визуализировали Sankey-диаграммой. Корреляции компонентов боли, психометрических шкал с параметрами приверженности рассчитывали коэффициентом Спирмена с FDR-коррекцией по семействам «шкала $\times$ компонент боли». ИИБ формировали множественной линейной регрессией с пошаговым отбором предикторов; предпосылки (критерий Шапиро–Уилка для остатков $p = 0,11$; фактор инфляции дисперсии (VIF) $< 2,5$; тест Бройша–Пагана: $q = 0,18$) и снижение переобучения (10-кратная кросс-валидация; корень из среднеквадратической ошибки 0,43) были выполнены. Факторы, ассоциированные с переходом между кластерами, выявляли многофакторной логистической регрессией (отношение «события/переменная» ≥ 10 ; VIF < 4); модель имела площадь под кривой 0,83; тест Хосмера–Лемешоу: $q = 0,27$. Для множественных парных сравнений, корреляций и наборов коэффициентов регрессионных моделей порог значимости после FDR-коррекции задавали на уровне $q < 0,05$ (двусторонние критерии). Все показатели статистической значимости приведены как q , поскольку скорректированы методом Бенджамини–Хохберга для множественных сравнений. Все вычисления выполняли в SPSS Statistics 26 и R 4.3 (пакеты lme4, cluster, performance).

Результаты

Распределение компонентов приверженности после кластерного анализа в 3 точках исследования указано в табл. 1.

Таким образом, все пациенты с высокой приверженностью объединены в 1-ю клиническую группу, с низкой — во 2-ю. Изменения компонентов КОП-25 не имели статистически значимого различия между этапами исследования. Наиболее сниженной оказалась величина приверженности модификации образа жизни, которая в 1-й группе определялась на уровне сред-

них величин, а во 2-й — в диапазоне низкого уровня приверженности.

Психические расстройства, выявленные у пациентов на всех точках исследования, указаны в табл. 2.

У больных преобладали расстройства аффективного и тревожного спектра, при этом статистически значимой разницы в числе психических нарушений на каждом этапе исследования не отмечено ($q > 0,1$).

Перед выполнением ауто-ТГСК среди пациентов на фоне болевого синдрома различной степени интенсивности, ассоциированного с БИПН, в 1-й группе (высокая приверженность лечению) оказался 31 (51 %) пациент, во 2-й (низкая приверженность лечению) — 30 (49 %) [12]. На данном этапе исследования также отмечались статистически значимые различия между группами по таким показателям, как качество жизни/удовлетворенность (средние значения (в баллах) и стандартная ошибка среднего значения показателя в 1-й группе — $87,3 \pm 10,3$; во 2-й группе — $78,0 \pm 14,0$ ($q < 0,05$)) и степень полинейропатии (средние значения и стандартная ошибка среднего значения показателя в 1-й группе — $2,1 \pm 0,5$; во 2-й группе — $1,8 \pm 0,6$ ($q < 0,05$)). Обращает на себя внимание сочетание более высокого уровня качества жизни/удовлетворенности и более выраженного течения полинейропатии с высоким уровнем приверженности лечению: пациенты с БИПН III степени имеют более высокие показатели приверженности лечению, чем с I степенью. Можно предположить, что такие результаты отражают нелинейную зависимость качества жизни и благополучия пациентов от выраженности полинейропатии и, вероятно, преобладающего влияния на показатель качества жизни иных, чем степень полинейропатии, факторов.

При анализе корреляции показателей приверженности лечению с использованием ранговой корреляции Спирмена выявлено, что в 1-й группе приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и интегральная приверженность лечению положительно коррелировали с аффективным компонентом боли по опроснику Мак-Гилла ($r = 0,45$, $q = 0,01$; $r = 0,41$, $q = 0,02$ и $r = 0,54$, $q < 0,01$ соответственно). Кроме того, приверженность лекарственной терапии положительно коррелировала с ИИБ ($r = 0,36$; $q = 0,04$).

Во 2-й группе приверженность лекарственной терапии положительно коррелировала с чувствительным компонентом боли по опроснику Мак-Гилла ($r = 0,42$; $q = 0,02$) и выраженностью симптомов тревоги ($r = 0,38$; $q = 0,04$). Приверженность модификации образа жизни положительно коррелировала с анозогнозическим типом отношения к болезни по опроснику ТОБОЛ ($r = 0,36$; $q = 0,05$).

При анализе корреляций боли с психопатологическими расстройствами на 1-й точке исследования выявлено, что в 1-й группе оценочный компонент боли ассоциирован с наличием психопатологических расстройств (согласно консультации психиатра) ($r = 0,38$;

Таблица 1. Распределение показателей приверженности по точкам исследования
Table 1. Distribution of adherence parameters by study points

Показатель Parameter	1-я точка 1 st point		q	2-я точка 2 nd point		q	3-я точка 3 rd point		q
	1-я группа (n = 31) 1 st group (n = 31)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)		1-я группа (n = 31) 1 st group (n = 31)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)		1-я группа (n = 32) 1 st group (n = 32)	2-я группа (n = 29) 2 nd group (n = 29)	
Интегральная приверженность лечению Integral treatment adherence	76,9 ± 7,1	50,2 ± 7,3	<0,05	76,6 ± 8,0	48,6 ± 11,1	<0,05	76,6 ± 8,5	51,6 ± 11,0	<0,05
Приверженность лекарственной терапии Adherence to drug therapy	80,5 ± 9,3	52,7 ± 10,0	<0,05	82,8 ± 10,0	50,8 ± 14,2	<0,05	82,9 ± 9,5	51,8 ± 11,7	<0,05
Приверженность медицинскому сопровождению Adherence to medical care	83,5 ± 10,7	56,5 ± 10,4	<0,05	81,8 ± 10,1	55,0 ± 12,1	<0,05	82,6 ± 10,9	57,2 ± 13,4	<0,05
Приверженность модификации образа жизни Adherence to lifestyle modification	67,6 ± 11,2	43,3 ± 11,7	<0,05	64,8 ± 11,1	42,0 ± 10,9	<0,05	63,2 ± 11,6	48,5 ± 15,5	<0,05

Таблица 2. Психические расстройства, выявленные у пациентов (n = 61)
Table 2. Mental disorders identified in patients (n = 61)

Психическое расстройство Mental disorder	n (%)		
	1-я точка 1 st point	2-я точка 2 nd point	3-я точка 3 rd point
Депрессивный эпизод Depressive episode	7 (11,5)	6 (9,8)	4 (6,6)
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство Mixed anxiety and depressive disorder	3 (4,9)	1 (1,6)	1 (1,6)
Смешанный аффективный эпизод Mixed affective episode	1 (1,6)	2 (3,3)	1 (1,6)
Генерализованное тревожное расстройство Generalized anxiety disorder	1 (1,6)	0	0
Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) Panic disorder (episodic paroxysmal anxiety)	1 (1,6)	0	0
Бессонница неорганической этиологии Nonorganic insomnia	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Расстройство приспособительных реакций Adjustment disorder	0	0	1 (1,6)
Всего Total	14 (22,8)	10 (16,3)	7 (11,4)

$q = 0,03$), а ИИБ — с выраженностью симптомов депрессии ($r = 0,41$; $q = 0,02$); во 2-й группе ИИБ положительно коррелировал с выраженностью симптомов тревоги ($r = 0,63$; $q < 0,001$). Корреляции оставались значимыми после FDR-коррекции.

На 2-й точке исследования, в период посттрансплантационной нейтропении через 7–9 дней после выполнения ауто-ТГСК, к болевому синдрому, ассоциированному с БИПН, у ряда пациентов присоединились боли, связанные с МРП (у 13 — II степени, у 6 — III степени). На данном этапе в 1-й группе (с высокой приверженностью лечению) оказался 31 (51 %) пациент, во 2-й группе (с низкой приверженностью лечению) — 30 (49 %).

На этом этапе можно отметить значимые различия по типам отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ) (табл. 3). При этом обнаружено преобладание в 1-й группе адаптивных типов отношения к болезни (гармоничный, эргопатический), а во 2-й группе — дезадаптивных (тревожный, неврастенический, сенситивный).

Кроме того, в 1-й группе выявлено, что приверженность модификации образа жизни положительно коррелировала с гармоничным типом отношения к болезни ($r = 0,39$; $q = 0,03$). Приверженность медицинскому сопровождению отрицательно коррелировала с чувствительным компонентом боли по опроснику Мак-Гилла ($r = -0,37$; $q = 0,04$). Интегральная приверженность лечению отрицательно коррелировала с оценочным компонентом боли ($r = -0,57$; $q < 0,001$), чувствительным компонентом боли по опроснику Мак-Гилла ($r = -0,43$; $q = 0,01$) и наличием нейропатического компонента боли по опроснику Pain Detect ($r = -0,37$; $q = 0,04$). Выраженность психопатологических расстройств положительно коррелировала с наличием нейропатического компонента боли ($r = 0,40$; $q = 0,03$) и ИИБ ($r = 0,47$; $q = 0,01$).

Во 2-й группе неврастенический тип отношения к болезни отрицательно коррелировал с приверженностью лекарственной терапии ($r = -0,44$; $q = 0,01$) и интегральной приверженностью лечению ($r = -0,42$; $q = 0,02$). Корреляции оставались значимыми после FDR-коррекции.

Через 100 дней после ауто-ТГСК у пациентов отсутствовали признаки МРП, а также снижался/полностью регрессировал болевой синдром, ассоциированный с БИПН. Состояние большинства больных в отношении ММ характеризовалось клинико-гематологической ремиссией, однако пациентам назначались обследования каждые 3–4 мес (иммунохимический анализ сыворотки крови и мочи, пункция костного мозга), а также поддерживающая пероральная терапия для сохранения достигнутого противоопухолевого ответа. На данном этапе исследования в 1-й группе (с высокой приверженностью лечению) оказались 32 (52 %) пациента, во 2-й группе (с низкой приверженностью) — 29 (48 %).

На этом этапе отмечалась статистически значимая разница между группами по выраженности симптомов психических расстройств (оцениваемой с помощью шкалы BPRS), наличие которых может ассоциироваться со снижением приверженности лечению (табл. 4). В дополнение к этому на 3-м этапе исследования зафиксировано наличие исключительно в группе с низким уровнем приверженности терапии дезадаптивного (эгоцентрического) типа отношения к болезни, характеризующегося стремлением извлечь из болезни определенные выгоды, демонстративном подчеркивании своих страданий перед близкими и другими окружающими, чтобы вызвать сочувствие и привлечь к себе внимание.

В 1-й группе выявлено, что приверженность лекарственной терапии положительно коррелировала

Таблица 3. Тип отношения к болезни пациентов обеих клинических групп на 2-й точке исследования

Table 3. Type of patient's attitude to the disease in both clinical groups at the 2nd study point

Тип отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ) Type of attitude to the disease (TOBOL questionnaire)	Баллы, М ± m Score, M ± m		q
	1-я группа (n = 31) 1 st group (n = 31)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)	
Гармоничный Harmonious	0,7 ± 0,5	0,4 ± 0,5	<0,05
Тревожный Anxious	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,5	<0,05
Неврастенический Neurasthenic	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,5	<0,05
Сенситивный Sensitive	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,5	<0,05
Эргопатический Ergopathic	0,6 ± 0,5	0,3 ± 0,5	<0,05

Таблица 4. Показатели, по которым пациенты обеих клинических групп различались на 3-й точке исследования

Table 4. Parameters by which patients of 1st and 2nd clinical groups differed at the third study point

Показатель Parameter	Баллы, M ± m Score, M ± m		q
	1-я группа (n = 32) 1 st group (n = 32)	2-я группа (n = 29) 2 nd group (n = 29)	
Оценка психопатологических симптомов (по шкале BPRS) Psychopathological symptoms assessment (BPRS scale)	20,9 ± 2,9	24,0 ± 6,2	<0,05
Гармоничный тип отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ) Harmonious type of attitude toward illness (TOBOL questionnaire)	0,7 ± 0,7	0,4 ± 0,5	<0,05
Эгоцентрический тип отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ) Egocentric type of attitude toward illness (TOBOL questionnaire)	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,4	<0,05
Качество жизни/удовлетворенность (по методу Q-Les-Q) Quality of life/satisfaction (Q-Les-Q method)	87,8 ± 9,5	81,3 ± 13,2	<0,05

с местом жительства (город) ($r = 0,35$; $q = 0,04$), оценочным компонентом боли по опроснику Мак-Гилла ($r = 0,35$; $q = 0,05$) и ИИБ ($r = 0,37$; $q = 0,04$). Приверженность медицинскому сопровождению отрицательно коррелировала с тревожным типом отношения к болезни по опроснику ТОБОЛ ($r = -0,35$; $q = 0,05$). Интегральная приверженность лечению положительно коррелировала с местом жительства (город) ($r = 0,39$; $q = 0,03$). Выраженность симптомов тревоги положительно коррелировала с наличием нейропатического компонента боли по опроснику Pain Detect ($r = 0,58$; $q = 0,001$), оценочным ($r = 0,54$; $q = 0,001$) и чувствительным ($r = 0,44$; $q = 0,01$) компонентами боли, а также ИИБ ($r = 0,45$; $q = 0,01$). Выраженность симптомов депрессии положительно коррелировала с чувствительным ($r = 0,35$; $q = 0,05$) и аффективным ($r = 0,51$; $q = 0,003$) компонентами боли по опроснику Мак-Гилла. Выраженность психопатологических симптомов положительно коррелировала с наличием нейропатического компонента боли ($r = 0,36$; $q = 0,04$).

Во 2-й группе приверженность модификации образа жизни отрицательно коррелировала с апатическим типом отношения к болезни ($r = -0,40$; $q = 0,03$). Интегральная приверженность лечению отрицательно коррелировала с местом жительства (город) ($r = -0,38$; $q = 0,04$) и апатическим типом отношения к болезни ($r = -0,42$; $q = 0,04$). Выраженность психопатологических симптомов (по шкале BPRS) положительно коррелировала с катастрофизацией боли ($r = 0,63$; $q < 0,001$). Наличие психопатологических расстройств (согласно консультации психиатра) также положительно коррелировало с катастрофизацией боли ($r = 0,39$; $q = 0,03$). Корреляции оставались значимыми после FDR-коррекции.

Пациенты совершали переходы из групп в группу в соответствии с показателями приверженности. Мы

исследовали факторы, ассоциированные с переходом пациентов между группами на 2-й и 3-й точках исследования.

Анализ включал демографические, клинические и психологические показатели. После устранения мультиколлинеарности и отбора наиболее значимых переменных выявлены ключевые факторы, влияющие на переход пациентов из 1-й группы во 2-ю и обратно на 2-й точке исследования:

- катастрофизация боли ($\beta = 0,1029$; $q = 0,01$). Пациенты с высоким уровнем катастрофизации боли чаще переходили из 1-й группы во 2-ю. Наиболее чувствительными показателями приверженности повышению катастрофизации оказались приверженность модификации образа жизни ($q < 0,05$) и медицинскому сопровождению ($q < 0,05$);
- выраженность симптомов депрессии ($\beta = -0,1310$; $q = 0,03$). Пациенты с более выраженной депрессией реже меняли группу, в то время как пациенты с низким уровнем депрессии чаще переходили в группу с более высокой приверженностью лечению. Наиболее чувствительными показателями приверженности повышению выраженности симптомов депрессии оказались приверженность медицинскому сопровождению ($q < 0,05$) и интегральная приверженность лечению ($q < 0,05$).

Таким образом, на 2-й точке исследования в период посттрансплантационной нейтропении наибольшее влияние на изменение степени приверженности лечению оказывали такие показатели, как катастрофизация боли и выраженность симптомов депрессии.

Среди факторов, влияющих на переход пациентов из 1-й группы во 2-ю на 3-й точке исследования, выделяли:

- выраженность психопатологических расстройств ($\beta = 0,54$; $q = 0,01$). Увеличение интенсивности

психопатологических симптомов повышало вероятность перехода пациентов во 2-ю группу вследствие снижения показателей приверженности. Наибольшее снижение при этом наблюдалось в отношении приверженности модификации образа жизни ($q < 0,05$) и медицинскому сопровождению ($q < 0,05$);

- наличие психических расстройств (согласно консультации психиатра) ($\beta = 3,92$; $q = 0,02$) значительно увеличивало вероятность перехода во 2-ю группу, что соответствовало снижению приверженности лечению. Наибольшее снижение приверженности при наличии психических расстройств наблюдалось в таких показателях, как приверженность модификации образа жизни ($q < 0,05$) и интегральная приверженность лечению ($q < 0,05$);
- проживание в отдаленных от центра трансплантации костного мозга регионах, сельской местности может способствовать снижению приверженности лечению (например, из-за разного доступа к медицинской помощи). Наибольшее влияние место жительства оказывало на такие показатели, как интегральная приверженность лечению ($q < 0,05$) и приверженность модификации образа жизни ($q < 0,05$).

Таким образом, через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК переход из 1-й группы во 2-ю чаще происходил из-за ухудшения психического состояния, что приводит к снижению приверженности лечению. Соответственно, переход из 2-й группы в 1-ю (с высоким уровнем приверженности) возможен, если улучшается физическое и стабилизируется психическое состояние.

При сопоставлении групповой принадлежности пациентов в 3 последовательных точках наблюдения выявляется выраженная динамика: на этапе перехода из 1-й точки наблюдения во 2-ю из исходной 1-й группы в ней остались 17 (54,8 %) пациентов, тогда как 14 (45 %) перешли во 2-ю группу; напротив, почти половина выборки 2-й группы демонстрировала зеркальную картину: 14 (46,7 %) пациентов остались в группе, а 16 (53,3 %) сменили группу на 1-ю.

На 3-й точке наблюдалась частичная стабилизация: находившиеся на 2-й точке пациенты в 1-й группе преимущественно закрепились в ней ($n = 22$ (68,8 %)), тогда как 11 (31,2 %) вновь перешли во 2-ю группу; динамика для 2-й группы оставалась менее устойчивой, поскольку лишь 12 (41,4 %) пациентов сохранили новую принадлежность, а 16 (58,6 %) переместились в 1-ю группу.

Индивидуальные траектории подтверждают высокую текучесть пациентов после 1-го измерения: из 61 наблюдаемого пациента 30 сменили группу ко 2-й точке, причем 13 (43,3 %) из них затем вернулись к исходной группе к 3-й точке, а 17 (56,7 %) сохраняли новую принадлежность до конца периода наблюдения.

Переходы пациентов из группы в группу на протяжении всех 3 точек исследования отображены на диаграмме (рис. 1).

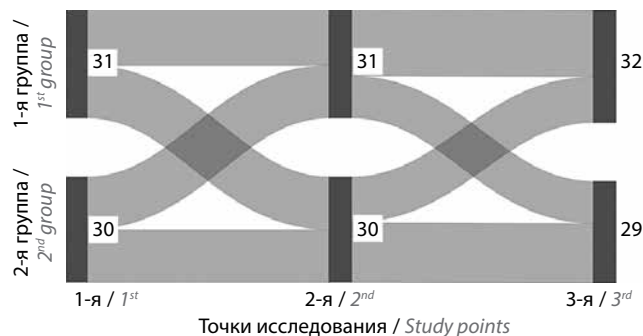


Рис. 1. Распределение пациентов (диаграмма Sankey) в группах по точкам исследования (арабские цифры — число пациентов в группах)

Fig. 1. Distribution of patients (Sankey diagram) in groups according to study points (Arabic numerals — number of patients in groups)

Ряд пациентов (9 в 1-й группе и 8 во 2-й) все же сохраняли положение в пределах клинических групп на протяжении всех 3 точек исследования. При анализе причин такой стабильности выявлено, что среднее значение нейропатического компонента боли на протяжении всех 3 этапов исследования у этих больных в 1-й группе составляло 22,56 балла, во 2-й группе — 24,88 балла, т.е. пациенты обеих групп имели стабильный уровень нейропатического компонента боли.

Показатели катастрофизации боли у 9 пациентов в 1-й группе составляли в среднем 9,30 балла, а у 8 пациентов во 2-й группе — 11,08 балла; это означает, что пациенты 2-й группы сильнее катастрофизировали свою боль, что влияло на их психоэмоциональное восприятие болезни и повышало уровень тревоги. У пациентов 1-й группы катастрофизация боли была ниже, что могло означать более адаптивное восприятие своей боли. Отсутствие значительных изменений в катастрофизации боли могло стабилизировать пациентов в пределах групп, так как их субъективное отношение к боли не менялось.

Чувствительный компонент боли по опроснику Мак-Гилла был в среднем выше во 2-й группе (16,21 балла) по сравнению с 1-й (12,67 балла), а значит, пациенты 2-й группы имели более выраженные сенсорные нарушения и, возможно, повышенную чувствительность к болевым стимулам. Аффективный компонент боли по опроснику Мак-Гилла был сходным в обеих группах (3,96 и 3,67 балла соответственно). Стабильным в данной когорте пациентов сохранялся и оценочный компонент боли (2,22 и 2,29 балла соответственно): эмоциональное восприятие и отношение к боли и лечению оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Таким образом, пациенты оставались в пределах своих групп, поскольку нейропатический, сенсорный компоненты боли и субъективное отношение к боли оставались стабильными.

Обсуждение

Проблема приверженности лечению у онкогематологических пациентов, которые, согласно данным

различных исследований, демонстрируют значительную вариативность в соблюдении долгосрочной терапии (16–100 %), заслуживает особого внимания [23]. Результаты исследований показывают, что около половины пациентов с заболеваниями системы крови не придерживаются назначенного режима приема препаратов. Среди причин такого поведения выделяются молодой возраст, высокий уровень образования и наличие астенических расстройств [24]. В то же время пациенты, осознающие суть своего заболевания и цели терапии, демонстрируют более высокий уровень приверженности назначенному лечению. Основным барьером при этом остается забывание приема препаратов, что отрицательно сказывается на результатах лечения [25].

По нашим наблюдениям, высокоприверженные пациенты — люди, которые и на госпитальном, и на амбулаторном этапах лечения демонстрируют активное сотрудничество с врачом. В стационаре они без напоминаний принимают все пероральные препараты, своевременно обращаются за обезболиванием, корректно соблюдают режим полосканий и физической активности, охотно соглашаются на ежедневные осмотры и лабораторный контроль. Их отношение к болезни адекватное, тревога и депрессия минимальны, катастрофизация боли низкая, поэтому они аккуратно следуют диетическим ограничениям, носят медицинскую маску при нейтропении, фиксируют показатели самочувствия в дневниках. После выписки такие пациенты сами ведут расписание приема лекарств, строго придерживаются графика визитов, поддерживают белково-щадящую диету и умеренную физическую активность; любые отклонения от предписанного режима своевременно согласуют с лечащим врачом.

Низкоприверженные пациенты даже под наблюдением в стационаре нередко откладывают прием таблеток («тошнит», «сделаю паузу»), прячут препараты, уклоняются от физической активности, при повышении температуры предпочитают принять «свою таблетку». Их психологический профиль характеризуется тревожным, сенситивным или эгоцентрическим типом отношения к болезни, высокой катастрофизацией боли и выраженными симптомами тревоги/депрессии, из-за чего они спорят с врачами, скрывают побочные эффекты, приносят запрещенную домашнюю еду или продолжают курить. На амбулаторном этапе такое поведение усугубляется: пациенты самостоятельно сокращают или пропускают дозы назначенных лекарственных препаратов, откладывают контрольные визиты, не отвечают на звонки, прибегают к алкоголю, прекращают лечебную гимнастику. Усиление боли и психической дезадаптации после выписки часто становится триггером окончательного снижения приверженности.

В проведенном исследовании мы подтвердили гипотезу о клинической гетерогенности предикторов приверженности лечению у пациентов с ММ, у кото-

рых течение заболевания осложнилось болевым синдромом различного происхождения. Приверженность лечению характеризуется выраженной изменчивостью и во многом зависит от характеристик болевого синдрома, а также психопатологических расстройств, сопровождающих течение заболевания: выраженность всех компонентов приверженности ожидаемо повышается с уменьшением интенсивности симптомов тревоги и депрессии и снижается с их увеличением. Кроме того, с приверженностью сопряжен такой показатель, как качество жизни/удовлетворенность. Такие данные подтверждают результаты исследования, в котором авторы пришли к выводу, что высокая приверженность лечению пациентов с ММ ассоциируется с улучшением качества жизни, меньшей степенью нарушения активности и меньшим дискомфортом при выполнении назначений врача. Помимо этого, авторы утверждают, что более высокая приверженность лечению может играть не последнюю роль в улучшении состояния пациентов в долгосрочной перспективе [2]. В свою очередь, с показателями приверженности также сопряжены пол (у женщин чаще происходит смена более приверженной группы на менее приверженную) и место жительства пациентов (жители сельской местности были более подвержены колебанию уровня приверженности).

На 1-й точке исследования выявлены статистически значимые различия между группами по качеству жизни и степени полинейропатии, при этом пациенты с более тяжелой полинейропатией демонстрировали более высокую приверженность лечению. В 1-й группе приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и интегральная приверженность лечению коррелировали с аффективным компонентом боли. Во 2-й группе приверженность лекарственной терапии была связана с чувствительным компонентом боли и тревожностью, а модификация образа жизни — с анозогнозическим типом отношения к болезни. Также выявлены значимые корреляции боли с психопатологическими расстройствами: в 1-й группе оценочный компонент боли был связан с психиатрическими нарушениями, а ИИБ — с выраженностью симптомов депрессии, тогда как во 2-й группе ИИБ коррелировал с выраженной тревожностью. Можно предположить, что пациенты с более тяжелой полинейропатией более осознанно относятся к лечению, при том что боль (особенно эмоциональный компонент) играет ключевую роль в формировании приверженности лечению. Тревога и депрессия усиливают восприятие боли и могут влиять на поведение пациентов.

На 2-й точке исследования выявлена связь типа отношения к болезни с приверженностью лечению таким образом, что пациенты с адаптивными типами (гармоничный, эргопатический) демонстрируют высокую приверженность лечению, в то время как пациенты с дезадаптивными типами (тревожный, неврастенический, сенситивный) — низкую. В качестве

факторов, влияющих на переход между группами, мы выделили катастрофизацию боли, увеличивающую вероятность снижения приверженности, и депрессию, препятствующую ее повышению. В группе с высокой приверженностью лечению установлена положительная ассоциация гармоничного типа отношения к болезни с приверженностью модификации образа жизни. В то же время выраженность сенситивного и оценочного компонентов болевого синдрома, а также наличие нейропатической боли демонстрировали отрицательную корреляцию с уровнем приверженности. В группе с низкой приверженностью также выявлена отрицательная взаимосвязь между неврастеническим типом отношения к болезни и приверженностью медикаментозному лечению. При этом значимых корреляций болевого синдрома с психопатологическими нарушениями в данной группе не обнаружено. Можно предположить, что психологические и психопатологические факторы (катастрофизация боли, депрессия), как и дезадаптивные типы отношения к болезни, снижают приверженность лечению; это важно учитывать при разработке реабилитационных программ.

На 3-й точке исследования выявлено, что психические расстройства играют ключевую роль в снижении приверженности лечению: у пациентов с более выраженными психопатологическими симптомами вероятность перехода в группу с низкой приверженностью выше, а стабилизация психического состояния и уменьшение боли способствуют ее восстановлению. Сосредоточенность на соматическом состоянии способствует снижению приверженности: пациенты, чрезмерно фиксированные на своем заболевании, теряют мотивацию к лечению. Место жительства также оказывает влияние: пациенты, проживающие в городе, демонстрируют более высокую приверженность лечению. В свою очередь, взаимосвязаны катастрофизация боли и психопатологические расстройства: высокая катастрофизация боли коррелирует с психическими расстройствами, что может усугублять низкую приверженность лечению.

Таким образом, приверженность лечению представляет собой характерологическую структуру, подверженную динамике в зависимости от различных факторов. Полученные данные подтверждают, что психоэмоциональное состояние пациента, отношение к болезни и выраженность болевого синдрома играют ключевую роль в формировании приверженности лечению. У пациентов с высоким уровнем тревоги, катастрофизацией боли и дезадаптивными типами отношения к болезни чаще снижается приверженность терапии, тогда как гармоничное и рациональное отношение к своему состоянию способствует ее сохранению. Кроме того, выявлена важность психиатрической поддержки для пациентов с выраженными психическими расстройствами, так как они оказываются в группе риска по снижению приверженности. В целом индивидуальный подход к пациентам,

учитывающий их эмоциональное состояние и восприятие боли, может значительно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз. Дополнительно можно отметить, что на дотрансплантационном и раннем посттрансплантационном этапах ведущее место в формировании приверженности лечению играют характеристики болевого синдрома, а также психопатологические расстройства. На 100-й день после ауто-ТГСК на лидирующие позиции в механизме формирования приверженности выходят именно психопатологические расстройства. При этом в группе с более высокой приверженностью на 1-е место в ряду психопатологических расстройств, влияющих на приверженность лечению, выходят симптомы депрессии, а в группе с менее высокой приверженностью — симптомы тревоги, что может обусловить разные подходы к коррекции психопатологических расстройств для увеличения приверженности лечению.

В качестве практических рекомендаций по ведению пациентов с ММ и болевым синдромом, относящихся к группе с меньшей приверженностью лечению, можно рекомендовать разработку дополнительных стратегий, направленных на повышение приверженности лечению. В частности, могут быть предложены консультации с медицинскими психологами, образовательные программы, а также разъяснительная работа, акцентирующая значимость своевременного приема препаратов. Дополнительно следует внедрить механизмы напоминаний о визитах к врачу и меры, упрощающие доступ к медицинской помощи, что может способствовать более строгому соблюдению назначенного лечения. Кроме того, для пациентов этой группы стоит разработать программы мотивации и поддержки в изменении образа жизни, такие как группы взаимопомощи или индивидуальные планы; также можно предложить психотерапевтическую помощь (например, методы когнитивно-поведенческой терапии) для улучшения качества жизни.

Пациентам с высокой приверженностью лечению следует продолжать ее поддерживать, используя положительное подкрепление и дополнительные стимулы, разрабатывать программы для дальнейшего укрепления мотивации, чтобы обеспечивать долгосрочные результаты.

В практическом плане результаты исследования помогают выявить группы пациентов, которые нуждаются в различных уровнях поддержки. Такой подход позволяет оптимизировать ресурсы здравоохранения, направляя их на наиболее уязвимых пациентов, улучшить долгосрочные результаты лечения за счет индивидуального подхода к каждому больному, снизить вероятность ухудшения состояния пациентов, менее приверженных лечению, за счет целевых интервенций.

В целях снижения тревоги, депрессии и эмоциональной перегрузки наряду с психофармакологическим воздействием следует предложить меры психологической поддержки, в которые можно включить

такие методы, как индивидуальная психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия, мотивационное консультирование), групповая терапия для обмена опытом и взаимной поддержки, введение психологических тренингов по управлению стрессом и эмоциями.

Нелишним будет развитие реабилитационных программ для восстановления и укрепления общего состояния, таких как программы физической активности (лечебная физкультура для пациентов с ограничениями), тренировки навыков изменения образа жизни (питание, отказ от вредных привычек), организация досуговых мероприятий для повышения социальной активности.

Уместны и технологические решения для повышения удобства и доступности лечения, а именно исполь-

зование мобильных приложений с напоминаниями о приеме лекарств, телемедицинские консультации для пациентов с ограниченной мобильностью, внедрение систем автоматизированного контроля лечения (например, электронные контейнеры для таблеток).

Заключение

Таким образом, приверженность лечению у больных ММ с болевым синдромом представляет собой комплексную проблему, решать которую призвана мультидисциплинарная команда специалистов, в состав которой должны входить как врачи-гематологи, врачи-алгологи, так и специалисты в области психического здоровья (психиатры, медицинские психологи).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhuge L., Lin X., Fan Z. et al. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Front Public Health* 2025;13(27):1527198. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1527198
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(9):1802–24. DOI: 10.1002/ajh.27422
3. Gackowski M., Jasińska-Stroschein M., Osmalek T., Waszyk-Nowaczyk M. Innovative approaches to enhance and measure medication adherence in chronic disease management: a review. *Med Sci Monit* 2024;30:e944605. DOI: 10.12659/MSM.944605
4. Guio J., Melo A., Saldarriaga M.M. et al. A novel digital educational strategy improves treatment adherence and quality of life in patients with multiple myeloma. *J Cancer Educ* 2024;39(1):50–7. DOI: 10.1007/s13187-023-02374-w
5. Amonoo H.L., Deary E.C., Wang A. et al. Medication adherence in patients with hematologic malignancies who are hematopoietic stem cell transplantation survivors: a qualitative study. *Transplant Cell Ther* 2023;29(10):620.e1–11. DOI: 10.1016/j.jctct.2023.07.019
6. Derakhshan A., Mansouri A., Jafarzadeh Kohneeloo A., Hadjibabae M. Adherence to immunosuppressants among adult patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT): a cross-sectional study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2022;17(4):231–9. DOI: 10.18502/ijhoscr.v17i4.13913
7. Visintini C., Mansutti I., Palese A. Medication adherence among allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2452. DOI: 10.3390/cancers15092452
8. Visintini C., Lucchetta C., Venturini M. et al. Perspective on oral medication adherence among patients with acute graft-versus-host disease: a qualitative descriptive study. *Support Care Cancer* 2024;32(10):633. DOI: 10.1007/s00520-024-08825-4
9. Ice L.L., Bartoo G.T., McCullough K.B. et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(9):1627–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.020
10. Belaiche S., Décaudin B., Caron A. et al. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric recipients: a cross-sectional study. *Fundam Clin Pharmacol* 2021;35(2):435–45. DOI: 10.1111/fcp.12593
11. Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей. *Онкогематология* 2023;18(1):132–41. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141
12. Иругова Э.З., Менделеева Л.П., Выборных Д.Э. и др. Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой. *Онкогематология* 2025;20(1):154–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164
13. Chang X., Yao S., Wei J. et al. The validation and cross-cultural adaptation of the PainDETECT questionnaire in osteoarthritis-related pain. *J Orthop Surg Res* 2025;20(1):94. DOI: 10.1186/s13018-025-05510-y
14. Lanfredini R., Cipriani L. The experience of pain and its ontological modelling from a philosophical point of view: phenomenological description and ontological revision of the McGill Pain Questionnaire. *J Eval Clin Pract* 2023;29(7):1211–21. DOI: 10.1111/jep.13879
15. Радчикова Н.П., Адашинская Г.А., Саноян Т.Р., Шупта А.А. Шкала катастрофизации боли: адаптация опросника. *Клиническая и специальная психология* 2020;4(9):169–87. DOI: 10.17759/cpse.2020090409
16. Radchikova N.P., Adashinskaya G.A., Sanoyan T.R., Shupta A.A. Russian adaptation of the pain catastrophizing scale. *Klinicheskaya i specialnaya psihologiya = Clinical Psychology and Special Education* 2020;4(9):169–87. (In Russ.). DOI: 10.17759/cpse.2020090409
17. Hofmann A.B., Schmid H.M., Jabat M. et al. Utility and validity of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) as a transdiagnostic scale. *Psychiatry Res* 2022;314:114659. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114659
18. Snodgrass M.A., Bieu R.K., Schroeder R.W. Development of a symptom validity index for the Beck Anxiety Inventory. *Clin Neuropsychol* 2024;15:1–16. DOI: 10.1080/13854046.2024.2429162

18. Shura R.D., Schroeder R.W., Ord A.S. et al. Symptom validity indices for the Beck Depression Inventory – II: development and cross-validation. *Clin Neuropsychol* 2024;22:1–19. DOI: 10.1080/13854046.2024.2432058
19. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.А. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева, 2005. 33 с. Wasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova E.B., Vuks A.Y. Psychological diagnosis of attitudes toward illness: physician manual. Saint Petersburg: NIPNI im. Bekhtereva, 2005. 33 p. (In Russ.).
20. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия* 2018;1(27):74–8. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian universal questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence (QAP-25). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2018;1(27):74–8. (In Russ.).
21. Рассказова Е.И. Методика оценки качества жизни и удовлетворенности: психометрические характеристики русскоязычной версии. *Психология. Журнал Высшей школы экономики* 2012;4(9):81–90. Rasskazova E.I. Evaluation of quality of life enjoyment and satisfaction: psychometric properties of a Russian-language measure. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki = Psychology. Journal of Higher School of Economics* 2012;4(9):81–90. (In Russ.).
22. Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г. и др. Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2024;4:62–8. DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
23. Irugova E.Z., Vybornykh D.E., Gemdzian E.G. et al. Pain syndrome and mental disorders in patients with multiple myeloma and post-transplantation oral mucositis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine Journal* 2024;4:62–8. (In Russ.). DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
24. Foulon V., Schöffski P., Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg* 2011;66(2):85–96. DOI: 10.2143/ACB.66.2.2062525
25. Bouwman L., Eeltink C.M., Visser O. et al. Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation. *BMC Cancer* 2017;17(1):739. DOI: 10.1186/s12885-017-3735-1
26. Hall A.E., Paul C., Bryant J. et al. To adhere or not to adhere: rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:247–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.025

Вклад авторов

Д.Э. Выборных: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи;
Э.З. Иругова: обзор публикаций, анализ данных, редактирование статьи;
Л.В. Есина: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;
С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев, М.В. Соловьева: получение данных для анализа, окончательное одобрение статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

D.E. Vybornykh: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing;
E.Z. Irugova: review of publications, article editing;
L.V. Esina: data analysis and interpretation, article editing;
S.Yu. Fedorova, M.V. Solov'ev, M.V. Solov'eva: obtaining data for analysis, final article approval;
L.P. Mendeleva: concept development, data analysis, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>
Л.В. Есина / L.V. Esina: <https://orcid.org/0000-0001-7253-5694>
С.Ю. Федорова / S.Yu. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>
М.В. Соловьев / M.V. Solov'ev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Solov'eva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
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 и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протокол № 171 от 27.04.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (protocol № 171 dated 27.04.2023). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.06.2025. **Принята к публикации:** 17.06.2025. **Опубликована онлайн:** 08.09.2025.

Article submitted: 02.06.2025. **Accepted for publication:** 17.06.2025. **Published online:** 08.09.2025.