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

ONCOHEMATOLOGY

Оценка влияния соматических мутаций в генах JAK2, CALR, MPL и ASXL1 на выживаемость пациентов с миелофиброзом

Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт Боткинской больницы

Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами

Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 2023 • ТОМ 18 • № 1

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1
2023
Том 18 /
Volume 18

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

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

http://oncohematology.abvpress.ru

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

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

1 ТОМ 18 ’23

ОСНОВАН В 2005 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкогематология» обязательна.
Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Онкогематология. 2023. Том 18. № 1. 1–144.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19.

Тираж 3000 экз. Бесплатно.

http://oncohematology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, *д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (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, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

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

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.*

1 Vol. 18 '23

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-36928 dated 21 July 2009).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

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

Onkogematologiya. 2023. Volume 18. No. 1. 1–144.

© PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 42167.

Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

3,000 copies. Free distribution.

http://oncohematology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

Roumiantsev, Sergey A., *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector's Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, М.И. Кислова, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин, С.В. Миненко, М.М. Окунева, А.В. Антонова, Н.В. Дегтярева, М.Е. Почтарь, С.А. Луговская, Ю.Н. Кобзев, В.В. Птушкин, Е.В. Римашевская

Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт ГКБ им. С.П. Боткина 12

О.А. Алешина, И.В. Гальцева, Е.С. Котова, Г.А. Исинова, Т.Н. Обухова, В.Н. Двирнык, А.Б. Судариков, М.Е. Гришунина, О.С. Самойлова, К.Д. Капланов, В.А. Лапин, С.Н. Бондаренко, Е.С. Фокина, Н.В. Минаева, Т.С. Константинова, Ю.В. Свешникова, Е.Е. Зинина, А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, Е.А. Борисенкова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 20

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Н.К. Гуськова, О.Н. Селютина, И.Б. Лысенко, Ю.Ю. Козель, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева, М.А. Бараненкова, А.С. Ноздричева

Особенности диагностики острого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна 31

Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, А.А. Ахобеков, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, Г.Ф. Аллахвердиева, А.Г. Жуков, В.В. Федотов, Л.А. Шестакова

Клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной (лимфомой Леннерта) и эндокардитом Леффлера 39

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева

Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами 48

В.В. Черепанова, М.А. Курышева, С.В. Одинцова

Плазмоклеточные дискразии: моноклональные гаммапатии, AL-амилоидоз, множественная миелома. Клинические наблюдения. 57

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Т.Н. Субботина, И.Е. Маслюкова, К.С. Семащенко, Г.А. Ходос, Д.В. Курочкин, А.А. Шалёва, М.А. Михалёв, Е.В. Васильев, М.Г. Осадчая, Е.А. Дунаева, А.С. Есьман, К.О. Миронов

Анализ соматических мутаций в генах *JAK*, *CALR*, *MPL* и *ASXL1* и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофиброзом 63

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

И.Н. Дьяков

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы 76

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Г.А. Клясова, М.И. Ахмедов, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, Д.А. Миронова, Е.Н. Паровичникова

Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении 88

М.О. Попова, Ю.А. Рогачева

Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа 101

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, О.А. Игнатенко, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов

Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта 121

Т.Т. Валиев, Р.Р. Фатхуллин, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова

Новые лекарственные формы колониестимулирующих факторов в онкогематологии 126

Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных

Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей 132

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 142

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

M.A. Granatkin, E.A. Nikitin, M.I. Kislova, E.S. Mikhailov, V.A. Doronin, S.V. Minenko, M.M. Okuneva, A.V. Antonova, N.V. Degtyareva, M.E. Pochtar, S.A. Lugovskaya, Yu.N. Kobzev, V.V. Ptushkin, E.V. Rimashevskaya

Combination of hypomethylating agents and inhibitor of BCL-2 in treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia: S.P. Botkin hospital experience 12

O.A. Aleshina, I.V. Galtseva, E.S. Kotova, G.I. Isinova, T.N. Obukhova, V.N. Dvirnik, A.B. Sudarikov, M.E. Grishunina, O.S. Samoilova, K.D. Kaplanov, V.A. Lapin, S.N. Bondarenko, E.S. Fokina, N.V. Minaeva, T.S. Konstantinova, Yu.V. Sveshnikova, E.E. Zinina, A.S. Antipova, O.Yu. Baranova, E.A. Borisenkova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial 20

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS

N.K. Guskova, O.N. Selyutina, I.B. Lysenko, Yu.Yu. Kozel, O.V. Kozyuk, V.V. Dmitrieva, M.A. Baranenkova, A.S. Nozdricheva

Features of acute megakaryoblastic leukemia diagnosis in a child with Down syndrome. 31

Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, A.A. Akhobekov, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, G.F. Allakhverdieva, A.G. Zhukov, V.V. Fedotov, L.A. Shestakova

Clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma unspecified (Lennert's lymphoma) and Loeffler's endocarditis 39

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, AND TREATMENT ADVANCES

E.A. Mamaeva, M.V. Soloveva, M.V. Solovev, A.M. Kovrigina, T.P. Danilina, L.P. Mendeleeva

Clinical features of multiple myeloma with bone plasmacytomas 48

V.V. Cherepanova, M.A. Kurysheva, S.V. Odintsova

Plasma cell dyscrasia: monoclonal gammopathies, AL-amyloidosis, multiple myeloma Clinical case study 57

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

T.N. Subbotina, I.E. Maslyukova, K.S. Semashchenko, G.A. Khodos, D.V. Kurochkin, A.A. Shalyova, M.A. Mikhalev, E.V. Vasiliev, M.G. Osadchaya, E.A. Dunaeva, A.S. Esman, K.O. Mironov

Analysis of somatic mutations in the *JAK, CALR, MPL* and *ASXL1* genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis 63

PHARMACOTHERAPY

I.N. Dyakov

Comparative clinical and economic evaluation of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma 76

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

G.A. Klyasova, M.I. Akhmedov, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, D.A. Mironova, E.N. Parovichnikova

Risk of bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation during neutropenia 88

M.O. Popova, Yu.A. Rogacheva

Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis 101

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, O.A. Ignatenko, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov

A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma 121

T.T. Valiev, R.R. Fatkhullin, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova

New drug formulations of colony-stimulating factors in oncohematology 126

E.I. Kolgaeva, M.Yu. Drokov, D.E. Vybornykh

Treatment adherence in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues 132

INFORMATION FOR AUTHORS 142

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19

CC BY 4.0

Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт ГКБ им. С.П. Боткина

М.А. Гранаткин[1, 2], Е.А. Никитин[1, 2], М.И. Кислова[1], Е.С. Михайлов[1], В.А. Доронин[1], С.В. Миненко[1], М.М. Окунева[1, 2], А.В. Антонова[1], Н.В. Дегтярева[1], М.Е. Почтарь[1, 2], С.А. Луговская[1, 2], Ю.Н. Кобзев[1], В.В. Птушкин[1, 2], Е.В. Римашевская[2]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Максим Александрович Гранаткин *79805020812@yandex.ru*

Введение. Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Варианты терапии таких больных ограниченны.
Цель исследования – провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии гипометилирующими агентами и венетоклаксом (ВенГМА) у пациентов с рецидивами ОМЛ в ретроспективном сравнении с группой пациентов, получавших азацитидин в монорежиме.
Материалы и методы. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с рецидивами ОМЛ, которые получали терапию ВенГМА в период с 01.09.2019 по 01.06.2022 или монотерапию азацитидином с 01.03.2016 по 01.06.2022. Мы идентифицировали 38 пациентов, получавших режим ВенГМА, и 30 пациентов, получавших азацитидин в монорежиме.
Результаты. Медиана возраста пациентов в группе ВенГМА составила 66 (51–84) лет. Медиана числа предшествующих линий терапии – 1,5 (1–3), 12 пациентов имели ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 6,2 мес, при этом 20 пациентов наблюдались более 6 мес. Полная ремиссия зарегистрирована у 13 (34 %), полная ремиссия с неполным восстановлением – у 8 (21 %), морфологическая ремиссия – у 2 (5 %) пациентов. Таким образом, общий ответ на лечение был получен у 23 (60 %) пациентов. Медиана времени до достижения общего ответа составила 2,6 мес. На момент итогового анализа лечение все еще получали 16 пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с общим ответом не достигнута, медиана общей выживаемости составила 15,6 мес.
Группы больных, получавших ВенГМА и монотерапию азацитидином, были сопоставимы по основным параметрам, за исключением исходной тромбоцитопении <50 × 10^9/л, которая чаще выявлялась у пациентов группы ВенГМА (47 % против 20 %). Медиана времени до следующей терапии в группе ВенГМА составила 10,16 мес, в группе азацитидина – 6,7 мес (отношение рисков 2,02; 95 % доверительный интервал 1,15–3,5; p = 0,013). Медиана общей выживаемости в группе ВенГМА составила 15,6 мес, в группе азацитидина – 8,5 мес (отношение рисков 2,49; 95 % доверительный интервал 1,36–4,5; p = 0,0044). В многовариантном анализе факторов, ассоциированных с худшей общей выживаемостью (возраст >65 лет, ОМЛ из миелодиспластического синдрома, вариант терапии), достоверное значение сохранялось только для ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома.
Заключение. Результаты ретроспективного исследования показывают превосходство комбинации венетоклакса и азацитидина в терапии рецидивов ОМЛ в отношении как качества ремиссий, так и их длительности. Пациенты с рецидивами и первично-рефрактерным течением ОМЛ представляют собой выборку, обогащенную случаями неблагоприятного цитогенетического риска, а также часто представлена пациентами с отягощенным соматическим статусом. На сегодняшний использование режима ВенГМА позволяет найти оптимальный баланс между интенсивностью и токсичностью терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рефрактерный, рецидив, венетоклакс, гипометилирующие препараты

Для цитирования: Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Кислова М.И. и др. Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт ГКБ им. С.П. Боткина. Онкогематология 2023;18(1):12–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19

Combination of hypomethylating agents and inhibitor of BCL-2 in treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia: S.P. Botkin hospital experience

M.A. Granatkin[1, 2], E.A. Nikitin[1, 2], M.I. Kislova[1], E.S. Mikhailov[1], V.A. Doronin[1], S.V. Minenko[1], M.M. Okuneva[1, 2], A.V. Antonova[1], N.V. Degtyareva[1], M.E. Pochtar[1, 2], S.A. Lugovskaya[1, 2], Yu.N. Kobzev[1], V.V. Ptushkin[1, 2], E.V. Rimashevskaya[2]

[1]*S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
[2]*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia*

Contacts: Maksim Aleksandrovich Granatkin *79805020812@yandex.ru*

Background. Treatment results in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML) remain unsatisfactory. Treatment options for these patients are limited.
Aim. To retrospectively analyze the efficacy and safety of combined therapy with hypomethylating agents and venetoclax (VenHMA) in patients with relapsed AML and also to compare the results with the cohort of patients who received azacitidine as a monotherapy.
Materials and methods. The study included patients with relapsed AML, over 50 years old, who received VenHMA therapy from 01.09.2019 to 01.06.2022 and azacytidine monotherapy from 01.03.2016 to 01.06.2022. In total we identified 38 patients who received VenHMA and 30 patients who received azacytidine alone.
Results. The median age of patients in the VenHMA cohort was 66 years (range 51–84). The median number of previous therapy lines was 1.5 (range 1–3), and 12 (32 %) patients had AML evolving from prior myelodysplasia. The median follow-up was 6.2 months, with 20 patients monitored for more than 6 months. Complete response was obtained in 13 (34 %) patients, complete remission with incomplete recovery in 8 (21 %), leukemia-free state in 2 (5 %) patients. Thus, overall response was achieved in 23 (60 %) patients. The median time to achieve overall response was 2.6 months. At the time of the final analysis, 16 patients were still receiving treatment. The median of relapse-free survival in patients with response was not achieved; the median of overall survival was 15.6 months.
The groups of patients receiving VenHMA or azacitidine alone were comparable in terms of the main characteristics, with the exception of initial thrombocytopenia $<50 \times 10^9$/L, which was more frequently encountered in VenHMA cohort (47 % *versus* 20 %). The median time to the next therapy in the VenHMA group was 10.16 months, in the azacitidine group 6.7 months (hazard ratio (*log-rank*) 2.02; 95 % confidence interval 1.15–3.5; $p = 0.013$). The median overall survival in the VenHMA group was 15.6 months, in the azacitidine group 8.5 months (hazard ratio 2.49; 95 % confidence interval 1.36–4,5; $p = 0.0044$). In a multivariate analysis of factors, associated with adverse outcome (age >65 years, secondary AML, azacytidine monotherapy) only secondary AML was a significant factor for overall survival.
Conclusion. The results of our retrospective study show the superiority of the combination regimen of venetoclax and azacitidine in the treatment of AML relapses, both in terms of the quality of remissions and their duration. Patients with relapse and primary refractory AML represent cases of poor cytogenetic prognosis, and have an aggravated somatic status. To date, the use of the VenGMA regimen allows finding the optimal balance between the intensity and toxicity of therapy.

Keywords: acute myeloid leukemia, refractory, relapse, venetoclax, hypomethylating agents

For citation: Granatkin M.A., Nikitin E.A., Kislova M.I. et al. Combination of hypomethylating agents and inhibitor of BCL-2 in treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia: S.P. Botkin hospital experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):12–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19

Введение

Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Варианты терапии таких больных ограниченны. Несмотря на успехи последних лет, достичь увеличения долгосрочной выживаемости до сих пор не удалось. Только 30 % больных переживают 5-летний рубеж [1]. Лечение пожилых пациентов осложняется наличием факторов неблагоприятного прогноза, коморбидностью, а также соматическим статусом [2, 3]. Более половины больных с рецидивами или первично-рефрактерным ОМЛ умирают в течение первых 12 мес после установления диагноза [4].

Венетоклакс – пероральный селективный ингибитор BCL-2, ключевого белка, модулирующего митохондриальный путь апоптоза. Члены семейства BCL-2, включая BCL-2, BCL-XL и MCL-1, содействуют жизнеспособности опухолевых клеток за счет секвестрации проапоптозных белков. Экспрессия BCL-2 при ОМЛ ассоциируется с неблагоприятным исходом и, наряду с другими механизмами, может определять химиорезистентность [5].

Назначаемый в монорежиме у пациентов с рецидивами венетоклакс обладает сравнительно низкой эффективностью. Так, в первом исследовании этого препарата у сильно предлеченных пациентов с ОМЛ частота объективных ответов составила 19 % [6]. Комбинация венетоклакса с гипометилирующими агентами (ГМА) обладает синергизмом за счет дополняющих механизмов действия [7–10]. Так, один из ключевых механизмов рефрактерности к венетоклаксу – гиперэкспрессия

белка MCL-1, который берет на себя функцию BCL-2, секвестрируя проапоптозные BH3-белки. Азацитидин снижает экспрессию MCL-1 и таким образом возвращает чувствительность лейкозных клеток к венетоклаксу [11]. В свою очередь, венетоклакс повышает чувствительность к азацитидину, как было показано в доклинических исследованиях [9]. Последующие клинические испытания подтвердили клиническую эффективность этой комбинации.

Венетоклакс в сочетании с ГМА (ВенГМА) был одобрен для лечения пациентов с впервые выявленным ОМЛ старше 75 лет, а также для других возрастных групп при наличии противопоказаний к интенсивной химиотерапии. Эта регистрация основана на результатах клинических исследований, показавших высокую эффективность данной схемы. Так, у 73 % пациентов была достигнута композитная полная ремиссия (кПР) – совокупность полной ремиссии и полной ремиссии с неполным гематологическим восстановлением [7, 12].

Вместе с тем эффективность комбинации ВенГМА у больных с рецидивами ОМЛ изучена недостаточно. В ретроспективном исследовании общий ответ у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ составил 21 %, медиана общей выживаемости (ОВ) – всего 3 мес [13]. В другом исследовании с участием 21 пациента общий ответ составил 28,6 % и 3-месячная ОВ – 72 % [14]. В 3-м исследовании ответа на терапию достигли 64 % больных, полная ремиссия получена у 21 %, полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением – у 12 %, 53 % больных пережили 12-месячный рубеж. У пациентов со вторичным ОМЛ при медиане наблюдения 6,5 мес ответа на терапию не отмечено [15]. В 4-м исследовании с участием 14 пациентов общий ответ составил 35,7 %, медиана ОВ – 4,7 мес и 12-месячная ОВ – 23,6 % [16]. J.P. Bewersdorf и соавт. провели метаанализ опубликованных исследований ВенГМА в лечении рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, в который вошли 3 из вышеупомянутых исследований и 4 дополнительных исследования. Комбинация ВенГМА позволила добиться общего ответа в 38,7 % случаев с достижением полной ремиссии у 19 % пациентов. Медиана ОВ варьировала в диапазоне от 3,0 до 6,6 мес [17].

Цель исследования – обобщить опыт ГКБ им. С.П. Боткина в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ старше 50 лет с помощью комбинации ВенГМА, а также провести сравнение с исторической когортой больных, получавших ГМА в монорежиме.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов старше 50 лет с рецидивами ОМЛ, которые получали терапию ВенГМА в период с 01.09.2019 по 01.06.2022. Группу сравнения составили пациенты с рецидивами ОМЛ, получавшие азацитидин в монорежиме с 01.03.2016 по 01.06.2022. Оценку ответа и распределение пациентов на прогностические группы осуществляли в соответствии с критериями ELN (European LeukemiaNet) 2017 г. [18].

Схема лечения состояла из 28-дневного приема венетоклакса в сочетании с азацитидином 75 мг/м^2 внутривенно или подкожно ежедневно в 1–7-й дни [19]. Венетоклакс назначали перорально в 1–28-й дни всем пациентам в цикле 1 с эскалацией дозы (100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день и 400 мг начиная с 3-го дня). Не было пациентов, одновременно получавших другие антилейкемические препараты, такие как ингибиторы FLT3, IDH1 или IDH2. Последующие циклы, особенно с момента достижения ремиссии, предполагали модификацию дозы венетоклакса при наличии гематологической токсичности. Первичная профилактика грибковых инфекций с использованием ингибиторов CYP3A не предусматривалась, в связи с чем коррекция дозы венетоклакса исходно не проводилась. Гематологическую токсичность оценивали по критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0.

Статистическую обработку проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Кривые выживаемости строили по методу Каплана–Майера, различия между кривыми в исследуемых группах рассчитывали с помощью *log-rank*-теста. Различия считали значимыми при p <0,05. Выборку характеризовали методами описательной статистики.

Результаты

По данным реестра ГКБ им. С.П. Боткина, за период с 01.03.2021 по 01.03.2022 зарегистрировано 1182 случая госпитализации больных ОМЛ. Из них 541 (45 %) пациент был возрасте 18–59 лет, 641 (55 %) – в возрасте 60–88 лет. Всего за данный год пролечено 196 пациентов с диагнозом ОМЛ.

Условиям включения в исследование удовлетворяли 38 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 66 (51–84) лет, 36 % больных были старше 70 лет. У 12 пациентов ОМЛ был ассоциирован с предшествующим миелодиспластическим синдромом (МДС). Цитогенетические данные были доступны для 27 пациентов. Из наиболее частых и значимых сопутствующих заболеваний отмечались ишемическая болезнь сердца (учитываемая при наличии перенесенного инфаркта миокарда/стентирования, нарушений ритма, недостаточности кровообращения), сахарный диабет, гипертоническая болезнь (требующая медикаментозной коррекции), а также опухоли других локализаций.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 6,2 (0,2–30) мес, при этом 20 пациентов наблюдались более 6 мес. На момент итогового анализа лечение все еще получали 16 больных. Медиана ОВ составила 15,6 мес (рис. 1). Медиана безрецидивной выживаемости для пациентов с общим ответом

Таблица 1. *Характеристика больных*
Table 1. *Characteristics of patients*

Характеристика Characteristic	ВенГМА (*n* = 38) VenHMA (*n* = 38)	ГМА (*n* = 30) HMA (*n* = 30)	*p*
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (51–84)	66 (52–79)	0,75
Возраст, *n* (%): Age, *n* (%):			
50–59 лет 50–59 years	6 (16)	5 (17)	0,81
60–69 лет 60–69 years	18 (47)	14 (47)	0,95
70–79 лет 70–79 years	11 (29)	11 (37)	0,49
>80 лет >80 years	3 (8)	0	0,32
Мужской пол, *n* (%) Male, *n* (%)	19 (50)	12 (40)	0,41
Тип острого миелоидного лейкоза, *n* (%): Type of acute myeloid leukemia, *n* (%):			
первичный primary	26 (68)	23 (77)	0,45
с предшествующим миелодиспластическим синдромом with previous myelodysplastic syndrome	12 (32)	7 (23)	0,45
Число бластных клеток в костном мозге, *n* (%): Number of blast cells in bone marrow, *n* (%):			
<30 %	16 (42)	14 (47)	0,71
30–50 %	7 (18)	10 (33)	0,16
≥50 %	15 (40)	6 (20)	0,14
Исходная цитопения, *n* (%): Initial cytopenia, *n* (%):			
анемия (уровень гемоглобина <80 г/л) anemia (hemoglobin level <80 g/L)	9 (24)	9 (16)	0,56
нейтропения (количество нейтрофилов <1,0 × 10^9/л) neutropenia (neutrophils count <1.0 × 10^9/L)	16 (42)	12 (40)	0,86
тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50 × 10^9/л) thrombocytopenia (platelet count <50 × 10^9/L)	18 (47)	6 (20)	0,02
Трансфузионная зависимость до начала терапии, *n* (%): Need for transfusions before starting therapy, *n* (%):			
эритроциты erythrocytes	3 (8)	3 (10)	0,89
тромбоциты platelets	4 (11)	1 (3)	0,51
Цитогенетический риск, *n/N* (%): Cytogenetic risk, *n/N* (%):			
промежуточный intermediate	28/32 (88)	10/23 (43)	0,0014
неблагоприятный unfavorable	1/32 (3) (комплексный кариотип – 1) (complex karyotype – 1)	3/23 (13) (комплексный кариотип – 2; -5 или del (5q) – 1) (complex karyotype – 2; -5 or del (5q) – 1)	0,38
нет данных no data	6/38 (16)	10/30 (33)	–
Число линий терапии до включения в протокол, *n* (%): Number of therapy lines before inclusion in the protocol, *n* (%):			
1	19 (50)	13 (43)	0,58
2	8 (21)	5 (15)	0,65
≥3	11 (29)	12 (40)	0,34
Значимые сопутствующие заболевания, *n* (%): Significant comorbidities, *n* (%):			
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes	4 (11)	3 (10)	0,92
бронхиальная астма bronchial asthma	2 (5)	0	0,58
ишемическая болезнь сердца coronary artery disease	13 (34)	8 (27)	0,5
вторые опухоли second tumors	5 (13)	2 (7)	0,64
острое нарушение мозгового кровообращения acute cerebrovascular accident	1 (3)	1 (3)	0,58

Примечание. *ГМА – гипометилирующий агент; ВенГМА – комбинация венетоклакса и ГМА.*
Note. *HMA – hypomethylating agent; VenHMA – a combination of venetoclax and HMA.*

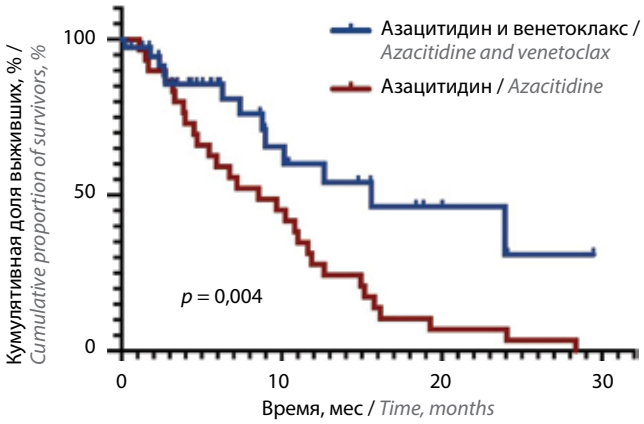

Рис. 1. *Общая выживаемость пациентов, получающих монотерапию азацитидином и комбинированнную терапию азацитидином и венетоклаксом*

Fig. 1. *Overall survival for patients on azacytidine monotherapy and patients on combination therapy with azacytidine and venetoclax*

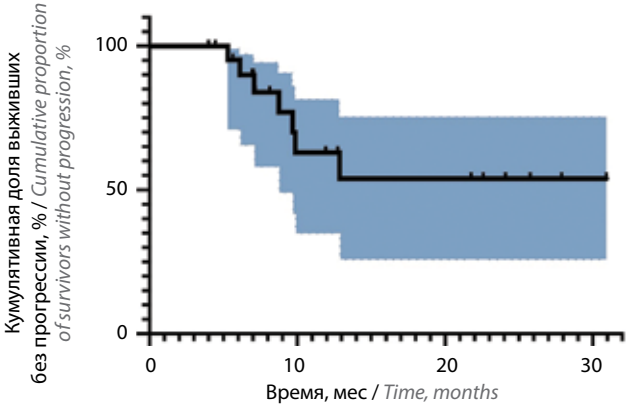

Рис. 2. *Безрецидивная выживаемость с доверительным интервалом у пациентов, достигших общего ответа*

Fig. 2. *Progression-free survival with confident interval for patients who achieved an overall response*

не достигнута (рис. 2). Смерть зарегистрирована в 19 случаях: по причине прогрессии ОМЛ – у 5 больных, инфекционных осложнений, не связанных с COVID-19, – у 3, COVID-19 – у 5, другого онкологического заболевания – у 1; причина смерти не установлена у 5 больных.

За период наблюдения полная ремиссия зарегистрирована у 13 (34 %), полная ремиссия с неполным восстановлением – у 8 (21 %), морфологическая ремиссия – у 2 (5 %) пациентов. Таким образом, общий ответ на лечение был получен у 23 (60 %) пациентов. В течение первых 3 курсов химиотерапии достигли ответа 14 больных. У 7 пациентов возник рецидив заболевания в среднем через 5 (1,1–8,9) мес от момента достижения ответа, 16 пациентов на момент проводимого анализа все еще получали лечение. Медиана времени до достижения общего ответа составила 2,6 мес.

Среди 15 пациентов, у которых ответ не был достигнут, 6 получили только 1 курс ВенГМА (1 пациент на момент проведения анализа находился в процессе 1-го курса терапии, 5 пациентов умерли от разных причин), 4 пациента – 2 курса (2 случая смерти от прогрессии ОМЛ, 2 – от COVID-19), 1 пациент – 3 курса (смерть от инфекционных осложнений), 4 пациента – 4 курса и более (3 умерли от инфекционных осложнений, 1 продолжает получать терапию). Медиана числа курсов терапии для пациентов, достигших ремиссии, составила 7 (2–29).

Наиболее часто встречаемыми осложнениями при терапии были нейтропения >III степени (6 (43 %) больных), анемия >II степени (3 (21 %) больных), токсический гепатит (1 (7 %) больной). У 3 (21 %) пациентов не зафиксировано осложнений.

Сравнение монотерапии азацитидином и венетоклаксом. Добавление венетоклакса, обладающего значимой активностью в отношении ОМЛ к азацитидину, привело к увеличению безрецидивной выживаемости и ОВ у первичных больных ОМЛ [7, 10, 20, 21]. Данных об эффективности этой терапии у больных с рецидивами ОМЛ немного.

Мы сравнили 2 когорты пациентов с рецидивами, получавшими ВенГМА и азацитидин в монорежиме, в разные временны́е периоды. Группы больных были сопоставимы по основным параметрам (см. табл. 1). Исключение составили исходный уровень тромбоцитов <50 тыс/мкл (достоверно чаще выявлялся у пациентов группы ВенГМА), а также доля больных, отнесенных к группе промежуточного цитогенетического риска (достоверно выше в группе ВенГМА). Доля больных, отнесенных к группе высокого риска, возраст и доля больных ОМЛ из МДС были сопоставимы в обеих группах.

Мы сравнили время до следующей терапии и ОВ. Медиана времени до следующей терапии в группе ВенГМА составила 10,16 мес, в группе азацитидина – 6,7 мес (отношение рисков наступления события 2,02; 95 % доверительный интервал 1,15–3,5; $p = 0,013$) (рис. 3). Случаи

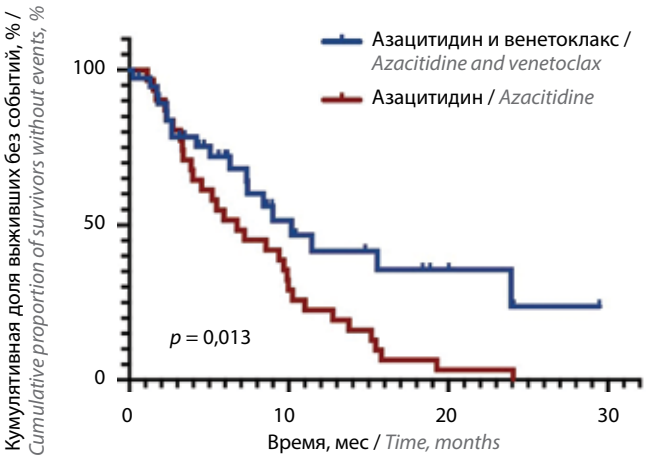

Рис. 3. *Время до следующей терапии для пациентов, получающих монотерапию азацитидином и комбинированную терапию азацитидином и венетоклаксом*

Fig. 3. *Time to next treatment for patients on azacytidine monotherapy and patients on combination therapy with azacytidine and venetoclax*

смерти от COVID-19 в обеих группах цензурировали. Медиана ОВ в группе ВенГМА составила 15,6 мес, в группе азацитидина – 8,5 мес (отношение рисков наступления события 2,49; 95 % доверительный интервал 1,36–4,5; $p = 0,0044$) (см. рис. 1).

В общей группе пациентов (ГМА и ВенГМА) ОВ достоверно различалась у пациентов старше 65 лет, а также у пациентов с ОМЛ из предшествующего МДС. В многовариантном анализе в отношении ОВ значение сохранялось только для ОМЛ из предшествующего МДС (табл. 2).

Таблица 2. *Многовариантный анализ факторов, достоверно ассоциированных с общей выживаемостью*

Table 2. *Multivariate analysis of factors significantly associated with overall survival*

Фактор, ассоциированный с общей выживаемостью Factor associated with overall survival	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	*p*
Возраст >65 лет Age >65 years	0,989052	0,487355–2,007212	0,975681
Острый миелоидный лейкоз из миелодиспластического синдрома Acute myeloid leukemia with previous myelodysplastic syndrome	2,001442	1,024601–3,909591	0,042253
Гипометилирующий агент в монорежиме Hypomethylating agent monotherapy	1,375857	0,739834–2,558655	0,313455

Обсуждение

Таргетная терапия оказала существенное влияние на результаты лечения больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. В исследовании VIALE-A была достигнута ОВ 14,7 мес в группе больных, получающих комбинированную терапию венетоклаксом и азацитидином, по сравнению с 9,6 мес в группе азацитидина + плацебо. Благодаря этим данным комбинация азацитидина и венетоклакса стала новым стандартом лечения пожилых и коморбидных пациентов, у которых интенсивная химиотерапия невозможна. У пациентов с рецидивами ОМЛ эффективность комбинированной терапии также значительно превосходит таковую монотерапии азацитидином. Однако результаты лечения пациентов с рецидивами ожидаемо хуже, а частота общего ответа и медиана ОВ характеризуются значительно бо́льшим разбросом в разных исследованиях. По данным метаанализа, первых опубликованных работ по теме, комбинация ВенГМА позволяет добиться общего ответа в 38,7 % случаев, полных ремиссий – у 19 % пациентов. Медиана ОВ колеблется в пределах от 3,0 до 6,6 мес [17].

В данной работе мы проанализировали результаты применения азацитидина и комбинации ВенГМА у пациентов с рецидивами и выявили значимое превосходство комбинации над монотерапией ГМА в отношении как частоты ответа, так и длительности ремиссий и ОВ. Следует отметить, что наши данные превосходят опубликованные ранее результаты у пациентов с рецидивами. Частота полных ремиссий в нашем исследовании также оказалась выше (34 % против 19 % в соответствии с пулированными данными) [13–17]. Причины этого расхождения могут быть обусловлены несколькими факторами. В 7 работах, вошедших в метаанализ, от 50 до 100 % больных до назначения венетоклакса получали ГМА, от 24 до 100 % больных имели вторичный ОМЛ.

С внедрением комбинированной терапии ВенГМА место монотерапии ГМА (азацитидином и децитабином) не ясно. Полная ремиссия при ОМЛ важна в том числе в связи с возможностью проведения более интенсивной консолидирующей терапии и трансплантации. В случае рассматриваемых нами режимов речь идет о долгосрочном контроле над опухолью тем же вариантом терапии без возможности интенсификации и улучшения качества ответа. Более того, у многих пациентов после достижения ремиссии проводится вынужденная деэскалация (например, сокращение дней приема венетоклакса) в связи с неудовлетворительной переносимостью. Долгосрочный контроль без качественной ремиссии – новая реальность, хотя исходно преимущество комбинированной терапии могло быть не очевидно. Медиана времени до следующей терапии у пациентов группы азацитидина в монорежиме в нашей выборке составила 6,7 мес, и более 20 % больных продолжали получать терапию к году наблюдения. В связи с малочисленностью выборки нам не удалось выявить факторы, которые влияют на продолжительность ремиссии. Возможно, что монотерапия ГМА сохраняет свое значение для ограниченного контингента больных с рецидивом ОМЛ, принимающих ингибиторы CYP3A4 или имеющих непереносимость венетоклакса, но в целом, с учетом значительного превосходства комбинации ГМА в монорежиме, использоваться не должны.

Ретроспективный характер нашего исследования и малочисленность выборки не позволяют провести детальный анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом. Из наиболее значимых традиционных неблагоприятных факторов следует отметить ОМЛ, развившийся из предшествующего МДС. В многовариантном анализе только ОМЛ из МДС имел независимое прогностическое значение, превосходящее выбор терапии (режим ВенГМА против ГМА).

Большим преимуществом комбинации ВенГМА является ее низкая токсичность по сравнению с традиционной химиотерапией. При высокой частоте нейтропений частота фебрильной нейтропении невысока. Более того, достижение ремиссии в среднем после

2 курсов, ликвидация трансфузионной зависимости позволяют перевести пациента на амбулаторный режим. Тяжелый соматический статус пациентов с рецидивами ОМЛ определяется сопутствующими заболеваниями, возрастом и объемом ранее проведенного лечения. Благоприятный профиль токсичности и достаточно высокая эффективность делают комбинацию ВенГМА наиболее предпочтительной в данной группе больных. У молодых пациентов с рецидивом ОМЛ режим может быть использован в индукции ремиссии, у пожилых пациентов – для долгосрочного контроля над опухолью.

Заключение

Результаты ретроспективного исследования показывают превосходство комбинации венетоклакса и азацитидина в терапии рецидивов ОМЛ в отношении как качества ремиссий, так и их длительности. Пациенты с рецидивами и первично-рефрактерным течением ОМЛ представляют собой выборку, обогащенную случаями неблагоприятного цитогенетического риска, а также часто представлена пациентами с отягощенным соматическим статусом. На сегодняшний использование режима ВенГМА позволяет найти оптимальный баланс между интенсивностью и токсичностью терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institutes. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html.
2. Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006;107(9):3481–5. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3724
3. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. Cancer 2016;122(24):3821–30. DOI: 10.1002/cncr.30220
4. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K. et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. Leukemia 2015;29(2):312–20. DOI: 10.1038/leu.2014.242
5. Del Poeta G., Venditti A., del Principe M.I. et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). Blood 2003;101(6):2125–31. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1714
6. Konopleva M., Pollyea D.A., Potluri J. et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. Cancer Discov 2016;6(10):1106–17. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0313
7. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019;133(1):7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752
8. Pan R., Hogdal L.J., Benito J.M. et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. Cancer Discov 2014;4(3):362–75. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0609
9. Bogenberger J.M., Kornblau S.M., Pierceall W.E. et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. Leukemia 2014;28(8):1657–65. DOI: 10.1038/leu.2014.44
10. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V. et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383(7):617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971
11. Tsao T., Shi Y., Kornblau S. et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells. Ann Hematol 2012;91(12):1861–70. DOI: 10.1007/s00277-012-1537-8
12. DiNardo C.D., Pratz K.W., Letai A. et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 2018;19(2):216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30010-X
13. DiNardo C.D., Rausch C.R., Benton C. et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol 2018;93(3):401–7. DOI: 10.1002/ajh.25000
14. Goldberg A., Horvart T.Z., Hsu M. et al. Venetoclax combined with either a hypomethylating agent or low-dose cytarabine shows activity in relapsed and refractory myeloid malignancies. Blood. Published online 2017.
15. Aldoss I., Yang D., Aribi A. et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 2018;103(9):e404–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.188094
16. Gaut D., Burkenroad A., Duong T. et al. Venetoclax combination therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single institution experience. Leuk Res 2020;90:106314. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106314
17. Bewersdorf J.P., Giri S., Wang R. et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2020;105(11):2659–63. DOI: 10.3324/haematol.2019.242826
18. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
19. Jonas B.A., Pollyea D.A. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. Leukemia 2019;33(12):2795–804. DOI: 10.1038/s41375-019-0612-8
20. Yamamoto K., Shinagawa A., DiNardo C.D. et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2022;52(1):29–38. DOI: 10.1093/jjco/hyab170
21. Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Михайлов Е.С. и др. Комбинация азацитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт. Клиническая онкогематология 2022;15(3):282–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288
Granatkin M.A., Nikitin E.A., Mikhailov E.S. et al. Azacitidine/venetoclax combination as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemias: a first step. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2022;15(3):282–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288

Вклад авторов
М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, В.А. Доронин: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
М.И. Кислова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
Е.С. Михайлов: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
С.В. Миненко: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;
М.М. Окунева, Н.В. Дегтярева, М.Е. Почтарь, С.А. Луговская, Ю.Н. Кобзев: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;
А.В. Антонова: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных;
В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
Е.В. Римашевская: подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions
M.A. Granatkin, E.A. Nikitin, V.A. Doronin: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
M.I. Kislova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
E.S. Mikhailov: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
S.V. Minenko: provision of research materials, final article approval;
M.M. Okuneva, N.V. Degtyareva, M.E. Pochtar, S.A. Lugovskaya, Yu.N. Kobzev: provision of research materials, data collection and processing, final article approval;
A.V. Antonova: provision of research materials, data collection and processing;
V.V. Ptushkin: concept and design development, article writing, final article approval;
E.V. Rimashevskaya: article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.А. Гранаткин / M.A. Granatkin: https://orcid.org/0000-0002-8538-9646
Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: https://orcid.org/0000-0002-2490-1263
М.И. Кислова / M.I. Kislova: https://orcid.org/0000-0002-8794-0120
Е.С. Михайлов / E.S. Mikhailov: https://orcid.org/0000-0003-3450-3450
В.А. Доронин / V.A. Doronin: https://orcid.org/0000-0002-9038-1075
М.М. Окунева / M.M. Okuneva: https://orcid.org/0000-0001-7053-3257
А.В. Антонова / A.V. Antonova: https://orcid.org/0000-0003-4264-1976
М.Е. Почтарь / M.E. Pochtar: https://orcid.org/0000-0002-4733-7925
С.А. Луговская / S.A. Lugovskaya: https://orcid.org/0000-0002-6405-3422
Ю.Н. Кобзев / Yu.N. Kobzev: https://orcid.org/0000-0001-7542-9272
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: https://orcid.org/0000-0002-9368-6050

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 г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 19.10.2022. **Принята к публикации:** 16.12.2022.
Article submitted: 19.10.2022. **Accepted for publication:** 16.12.2022.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30

CC BY 4.0

Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016

О.А. Алешина[1], И.В. Гальцева[1], Е.С. Котова[1], Г.А. Исинова[1], Т.Н. Обухова[1], В.Н. Двирнык[1], А.Б. Судариков[1], М.Е. Гришунина[2], О.С. Самойлова[2], К.Д. Капланов[3], В.А. Лапин[4], С.Н. Бондаренко[5], Е.С. Фокина[6], Н.В. Минаева[6], Т.С. Константинова[7], Ю.В. Свешникова[7], Е.Е. Зинина[8], А.С. Антипова[9], О.Ю. Баранова[9], Е.А. Борисенкова[10], Ю.О. Давыдова[1], Н.М. Капранов[1], С.М. Куликов[1], Ю.А. Чабаева[1], В.В. Троицкая[1], Е.Н. Паровичникова[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;
[4]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»; Россия, 150062 Ярославль, ул. Яковлевская, 7;
[5]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
[6]ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, Красноармейская, 72;
[7]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;
[8]БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408 Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2;
[9]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
[10]ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»; Россия, 248007 Калуга, ул. Вишневского, 1

Контакты: Ольга Александровна Алешина *dr.gavrilina@mail.ru*

Введение. За последнее десятилетие были достигнуты значимые успехи в лечении острых Т-лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ) и Т-лимфобластных лимфом (Т-ЛБЛ), в том числе за счет выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На основании анализа полученных данных российского многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) было показано, что выполнение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ улучшает долгосрочные результаты лечения. Однако исследование было нерандомизированным и необходимость выполнения ауто-ТГСК в клинической практике требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценка значения ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095).

Материалы и методы. В исследование были включены 109 взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ (соотношение мужчин и женщин 82:27). Медиана возраста составила 31 (18–52) год. Диагноз Т-ОЛЛ был установлен у 88 (81 %) больных, Т-ЛБЛ – у 21 (19 %). Лечение всем больным проводили по протоколу ОЛЛ-2016. С помощью веб-платформы по завершению индукционной терапии (+70-й день) все больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые достигли клинико-гематологическую ремиссию заболевания, были рандомизированы на ветвь ауто-ТГСК или проведение только химиотерапии (ХТ). Централизованный мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) в образцах костного мозга выполняли методом многоцветной проточной цитометрии в контрольные точки исследования по протоколу ОЛЛ-2016. Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4.

Результаты. Рандомизированы 87 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ: на ветвь ауто-ТГСК ($n = 44$) и ветвь ХТ ($n = 43$). В дальнейший анализ были включены 25 больных, которым выполнена ауто-ТГСК, и 36 больных, получающих только ХТ. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при Т-ОЛЛ составила 62 % (ауто-ТГСК) против 81 % (ХТ) ($p = 0,3422$), при Т-ЛБЛ – 67 % (ауто-ТГСК) против 79 % (ХТ) ($p = 0,59$). Персистенция МОБ на +70-й день терапии по протоколу ОЛЛ-2016 была выявлена у 40 % (ауто-ТГСК) и у 67 % (ХТ) больных ($p = 0,057$). При многофакторном анализе было определено, что Т-ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ETP) и МОБ-положительный статус после окончания II фазы индукции являются основными факторами риска рецидива при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК у больных как Т-ОЛЛ, так и Т-ЛБЛ, а также с персистенцией МОБ на +70-й день по протоколу ОЛЛ-2016 не улучшило долгосрочных результатов. Актуальной является разработка новых программ лечения больных с персистенцией МОБ, а также ETP-вариантом Т-ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лимфобластная лимфома, минимальная остаточная болезнь, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. Онкогематология 2023;18(1):20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30

Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial

O.A. Aleshina[1], I.V. Galtseva[1], E.S. Kotova[1], G.I. Isinova[1], T.N. Obukhova[1], V.N. Dvirnik[1], A.B. Sudarikov[1], M.E. Grishunina[2], O.S. Samoilova[2], K.D. Kaplanov[3], V.A. Lapin[4], S.N. Bondarenko[5], E.S. Fokina[6], N.V. Minaeva[6], T.S. Konstantinova[7], Yu.V. Sveshnikova[7], E.E. Zinina[8], A.S. Antipova[9], O.Yu. Baranova[9], E.A. Borisenkova[10], Yu.O. Davydova[1], N.M. Kapranov[1], S.M. Kulikov[1], Yu.A. Chabaeva[1], V.V. Troitskaya[1], E.N. Parovichnikova[1]

[1]National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;
[2]I.I. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;
[3]S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[4]Regional Clinical Hospital; 7 Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia;
[5]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;
[6]Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;
[7]Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia;
[8]Surgut Regional Clinical Hospital; Build. 2, 24 Energetikov St., Surgut 628408, Russia;
[9]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[10]Kaluga Regional Clinical Hospital; 1 Vishnevskogo St., Kaluga 248007, Russia

Contacts: Ol'ga Aleksandrovna Aleshina *dr.gavrilina@mail.ru*

Background. The effectiveness of therapy for acute T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) has significantly improved over the past decades, including through the implementation of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The Russian multicenter ALL-2009 study (ClinicalTrials.gov NCT01193933) showed that performing autologous HSCT (auto-HSCT) in patients with T-ALL/LBL improves long-term results. However, the study was non-randomized and the need for auto-HSCT in clinical practice requires careful study.
Aim. To assess the significance of auto-HSCT in patients with T-ALL/LBL in the framework of ALL-2016 multicenter, prospective, randomized study (ClinicalTrials.gov NCT03462095).
Materials and methods. The study included 109 adult patients with T-ALL/LBL (m:f 82:27). Median age was 31 (18–52) years. T-ALL was diagnosed in 88 (81 %) patients, T-LBL in 21 (19 %) patients. All patients are treated according to the ALL-2016 protocol. Using the web platform, upon completion of induction therapy (+70 days), all T-ALL/LBL patients who achieved clinical and hematological remission were randomized to the auto-HSCT arm or chemotherapy alone (CT). Centralized monitoring of minimal residual disease (MRD) in bone marrow samples was performed by multicolor flow cytometry at the control points according to the ALL-2016 protocol. Statistical analysis was performed using SAS 9.4.
Results. 87 patients with T-ALL/LBL were randomized: 44 to the auto-HSCT arm and 43 to the CT arm. Further analysis included 25 patients who underwent auto-HSCT and 36 patients receiving only CT. Three-year relapse-free survival in T-ALL is estimated at 62 % (auto-HSCT) *vs.* 81 % (CT) ($p = 0.3422$), and in T-LBL – 67 % (auto-HSCT) *vs.* 79 % (CT) ($p = 0.59$). MRD persistence on the +70th day of therapy according to the ALL-2016 protocol was determined in 40 % of patients (auto-HSCT) and in 67 % (CT) ($p = 0.057$). In a multivariate analysis, it was determined that T-ALL from early T-cell precursor (ETP-variant) and MRD persistence after the end of II phase induction are the main risk factors for relapse in the treatment according to the ALL-2016 protocol.
Conclusion. Performing auto-HSCT both in patients with T-ALL and T-LBL, and with MRD persistence on day +70 according to the ALL-2016 protocol did not improve long-term results. The development of new programs for the treatment of patients with MRD persistence, as well as the ETP variant of T-ALL, is of current interest.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, minimal residual disease, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Aleshina O.A., Galtseva I.V., Kotova E.S. et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30

Введение

Острые Т-лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) и Т-клеточные лимфобластные лимфомы (Т-ЛБЛ) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2008, 2017, 2022 гг.) объединены в одну группу злокачественных новообразований из клеток-предшественников лимфатической ткани [1–3]. Среди всех острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых Т-ОЛЛ/ЛБЛ составляют 25–30 % [1–3].

Эффективность терапии этой группы заболеваний за последние десятилетия значимо улучшилась. Применение программ лечения с включением высоких доз метотрексата и цитарабина, а также выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволили достоверно чаще достигать долгосрочных стойких ремиссий [4]. В исследовании N. Dhédin и соавт. было показано, что у взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводили только стандартную химиотерапию (ХТ), показатель 5-летней безрецидивной выживаемость (БРВ) составил 32 % [5]. Включение высоких доз метотрексата (до 5 г/м^2) и выполнение алло-ТГСК у этой группы больных позволили значимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) до 61–68 % [6–9]. Однако крайне высокая токсичность этих программ не позволила достичь сопоставимых результатов при их применении в клинической практике, в том числе в российских региональных центрах [10, 11]. Опубликованные данные нескольких проспективных рандомизированных исследований продемонстрировали отсутствие значимого улучшения долгосрочных показателей при выполнении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ [8, 12–15].

Российской исследовательской группой по лечению ОЛЛ у взрослых (RALL) были предложены иные принципы терапии взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ. В рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) лечение этой группы больных проводили по протоколу ОЛЛ-2009 [16]. В отличие от других химиотерапевтических программ принципы протокола ОЛЛ-2009 основаны на непрерывности лечения и модификации доз цитостатических препаратов [16–18] и деэскалации химиотерапевтического воздействия: на этапе индукции ремиссии уменьшение количества введений антрациклиновых антибиотиков с 4 до 3, циклофосфамида с 2 до 1, цитарабиновых блоков с 4 до 2, на этапе консолидации – отсутствие миелоаблативных комбинаций химиопрепаратов. Постоянное химиотерапевтическое воздействие при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 осуществимо за счет возможности ротации этапов лечения после достижения полной ремиссии (ПР), смещения введения препаратов в зависимости от состояния больного, но при условии сохранения общего объема цитостатической нагрузки. Только 2 из 5 консолидаций протокола ОЛЛ-2009 включают высокие дозы цитостатиков: консолидация IV – метотрексат (1,5 г/м^2 24-часовое введение) и консолидация V – цитарабин (2 г/м^2). Кроме этого, для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ был внедрен этап поздней высокодозной консолидации – ауто-ТГСК после выполнения немиелоаблативного режима кондиционирования по программе BEAM. Далее всем больным в течение 2 лет проводили поддерживающую терапию. Выполнение алло-ТГСК в 1-й ПР было рекомендовано больным ОЛЛ с транслокациями t(4;11)(q21;q23) и t(1;19)(q23;p13.3) и при инициальном лейкоцитозе более 100 × 10^9/л у больных Т-ОЛЛ, но при наличии у них полностью совместимого сиблинга (6 % среди всех Т-ОЛЛ/ЛБЛ) [16].

В исследование ОЛЛ-2009 были включены 125 взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в возрасте 15–55 лет. Ауто-ТГСК была выполнена у 42 (34 %) больных, из них с диагнозом Т-ЛБЛ – у 14 (33 %). Исследователями было продемонстрировано, что у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ выполнение ауто-ТГСК значимо улучшает долгосрочные результаты лечения [19]. У группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым была реализована ауто-ТГСК, 9-летняя БРВ составила 91 %, в отличие от группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводили только ХТ, – 58 % (p = 0,0009). Однако при анализе основных характеристик этих 2 групп больных выявлены достоверные различия: больные, которым выполнили ауто-ТГСК, по сравнению с больными, которые получали ХТ, были достоверно моложе (24 (15–50) года против 29 (17–49) лет; p = 0,079) и чаще лечение им проводили в федеральном, а не в региональном центре (71 % против 31 %; p <0,0001) [19].

Анализ долгосрочных результатов лечения по протоколу ОЛЛ-2009 позволил RALL разработать новый протокол лечения больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ и, соответственно, инициировать новое многоцентровое проспективное клиническое исследование ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095), преимуществом которого являлось включение рандомизации для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ [20].

Цель исследования – оценка значения ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095).

Материалы и методы

Дизайн исследования и диагностика. В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 55 лет с подтвержденным диагнозом Т-ОЛЛ при количестве бластных клеток в костном мозге >25 % или Т-ЛБЛ – при <25 %. При наличии экспрессии опухолевыми клетками цитоплазматического CD3 (cyCD3) был подтвержден Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Выделение иммунологических вариантов Т-ОЛЛ/ЛБЛ определяли согласно классификации Европейской рабочей группы по изучению ОЛЛ взрослых (European Working Group for Adult ALL, EWALL) [21]: 1) про-Т (T-I) = cyCD3$^+$; CD7$^+$; 2) пре-Т (T-II) = cyCD3$^+$; CD7$^+$; CD2$^+$ и/или

CD5$^+$; 3) тимический (кортикальный) Т (Т-III) = cyCD3$^+$; CD7$^+$; CD5$^+$; CD2$^+$; CD1a$^+$; 4) зрелый Т (Т-IV) = поверхностный CD3$^+$ (sCD3$^+$); CD7$^+$; CD5$^+$; CD1a$^-$; 5) ETP (ранние клетки-предшественники) = CD7$^+$; CD1a$^-$; CD8$^-$; CD5$^{+/-}$ (менее 75 %) и наличие экспрессии на бластных клетках одного или более из следующих маркеров: CD34$^+$, CD117$^+$, HLA-DR$^+$, CD13$^+$, CD33$^+$, CD11b$^+$, CD65$^+$. Также в исследование были включены больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, у которых предшествующая терапия глюкокортикостероидами (преднизолон) составила не более 7 дней. Необходимо отметить, что беременность (13–40 нед) не была критерием исключения. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитометрии проводили централизованно в НМИЦ гематологии (далее – координационный центр). После подписания информированного добровольного согласия все больные получали терапию по протоколу ОЛЛ-2016 [16].

По сравнению с протоколом ОЛЛ-2009 в ОЛЛ-2016 были внесены изменения: 1) уменьшение числа участвующих в исследовании центров до 11, которые рекрутировали не менее 5–6 больных в год; 2) вместо высокодозных консолидаций IV и V, включающих метотрексат (1,5 г/м^2 24-часовое введение) и цитарабин (2 г/м^2) соответственно, были введены два 4-недельных этапа –консолидации IV и V, при которых не использовали импульсные высокодозные схемы, а сохранили принцип непрерывного низкодозного воздействия; 3) L-аспарагиназу вводили в установленные протоколом дни в течение 1 года лечения; 4) увеличено количество спинномозговых пункций с интратекальным введением ХТ на этапе консолидации; 5) рандомизация больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ после достижения ПР по окончании II фазы индукции на 2 ветви: продолжение лечения по протоколу и облучение средостения, если размер остаточного образования превышал 3 см, и ауто-ТГСК как дополнительный этап перед поддерживающей терапией (приблизительно на сроке 4–5 мес после достижения ПР, при этом заготовку гемопоэтических стволовых клеток осуществляли после консолидации III); 6) централизованная оценка МОБ методом многоцветной проточной цитометрии на +70, +133, +190-й дни по протоколу ОЛЛ-2016, а для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые были рандомизированы на ауто-ТГСК, определяли МОБ-статус перед ауто-ТГСК; 7) показания к выполнению алло-ТГСК: наличие транслокации t(4;11) и другие вовлечения гена *KMT2A*, подтвержденный синдром Ниймегена, длительная персистенция МОБ после +133-го дня и далее.

Исследование по определению МОБ выполняли в образцах костного мозга больных с помощью многоцветной проточной цитометрии при одновременном применении 2 подходов: лейкоз-ассоциированный иммунофенотип и метод «пустых мест». Панель включала определение экспрессии следующих антигенов: sCD3, cyCD3, CD7, CD5, CD4, CD8, CD99, CD45, CD34, CD56, CD2. Положительное заключение о наличии МОБ делали при обнаружении популяции, состоящей не менее чем из 20 событий с аберрантной экспрессией исследованных антигенов [22]. Анализ был выполнен на 6-цветном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), а с 2020 г. – с помощью 13-цветного Cytoflex (Beckman Coulter, КНР).

Алло-ТГСК от полностью совместимого родственного или неродственного донора при Т-ОЛЛ была выполнена у 10 (9 %) больных группы очень высокого риска рецидива: у 2 больных с MLL-лейкемией, у 2 – с синдромом Ниймегена, у 6 – с персистенцией МОБ на +133-й день и далее. В исследование включены 4 беременные женщины, которые были на II–III триместрах беременности (26, 28, 31, 38-я недели). У 1 беременной диагноз Т-ОЛЛ был диагностирован на 38-й неделе, роды были самостоятельными и после этого было начато лечение по протоколу ОЛЛ-2016. Остальным беременным была проведена предфаза и I фаза индукции с исключением введения метотрексата (интратекально) и L-аспарагиназы до родоразрешения путем кесарева сечения на сроках 32, 34 и 36 нед соответственно. У всех беременных родились здоровые недоношенные дети.

Все больные, включенные в исследование ОЛЛ-2016, были внесены в электронную базу после подписания информированного согласия. С помощью веб-платформы больные с диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые достигли клинико-гематологическую ремиссию заболевания, были рандомизированы после завершения II фазы индукции на ветвь ауто-ТГСК или проведение только ХТ. На ветвь ауто-ТГСК рандомизированы 44 больных, на ветвь ХТ – 43. Предтрансплантационное кондиционирование перед ауто-ТГСК выполняли по схеме CEAM (CCNU (ломустин), этопозид, цитарабин и мелфалан). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом координационного центра. Все больные, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Все процедуры проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03462095).

Больные. С 1 декабря 2016 г. по 1 мая 2022 г. в многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 были включены 267 больных из 10 городов России (11 центров, в том числе 4 федеральных). Диагноз Т-ОЛЛ/ЛБЛ был установлен у 109 (41 %) больных.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4 (процедуры LIFETEST, PHREG). Субъектные переменные сравнивали с использованием χ^2-критерия и t-теста Стьюдента на неоднородность. Оценку Каплана–Майера применяли для анализа выживаемости и логарифмического рангового критерия для сравнения групп.

Первичными конечными точками были БРВ и ОВ. Цензурирование проводили по дате последнего контакта,

или отказа от терапии, или завершения лечения по протоколу. БРВ определяли как интервал от ПР до рецидива, смерти или последнего контакта. ОВ рассчитывали как интервал от включения больного в исследование и до смерти, последнего контакта или прекращения терапии по протоколу (отказ, снятие по решению врача). Больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, отказывавшиеся от терапии во время исследования (n = 4), были цензурированы на момент отказа.

Сравнение результатов рандомизированного исследования у больных, достигших ПР и получивших или не получивших ауто-ТГСК, выполняли с помощью ландмарк-анализа. В качестве ландмарка выбран средний интервал от ПР до ауто-ТГСК, который составил 7 мес. Ландмарк-анализ выполнен в зависимости от рандомизации по группам, а также дополнительно – по факту проведения и непроведения ауто-ТГСК, (те, кто не рандомизирован на ауто-ТГСК, и те, кому ее не выполнили из-за отказа или других причин).

Рандомизация больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ с помощью веб-платформы остановлена в феврале 2022 г. после получения предварительных результатов рандомизированного исследования. Реципиенты алло-ТГСК (n = 10) были цензурированы на дату выполнения трансплантации.

Одно- и многовариантный анализы включали возраст (<30 лет против >30 лет), пол, иммунологический вариант (ЕТР, Т-I/II, Т-III, Т-IV), количество лейкоцитов (<100 × 10^9/л против >100 × 10^9/л), количество бластных клеток в костном мозге (<25 % против >25 %), активность лактатдегидрогеназы (<2N против >2N), поражение центральной нервной системы (да/нет), группа цитогенетического риска (нормальный кариотип по сравнению с цитогенетическими аберрациями), интервал до достижения ПР (после предфазы/I фазы индукции/II фазы индукции), ауто-ТГСК (да/нет) и место лечения (координационный центр по сравнению с другими).

Дата последнего внесения информации в базу на веб-платформе – 1 мая 2022 г. Медиана наблюдения для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ составила 32 (1–65) мес.

Результаты

В исследование были включены 109 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ (82 (75 %) мужчины и 27 (25 %) женщин). Медиана возраста составила 31 (18–52) год. Основные клинико-лабораторные характеристики больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ представлены в табл. 1. Среди всех больных только у 21 (19 %) был установлен диагноз Т-ЛБЛ. Алло-ТГСК была выполнена 10 больным группы высокого риска. Ауто-ТГСК включена в план лечения у 25 больных. Медиана времени выполнения ауто-ТГСК от момента достижения ПР составила 7 (5–9) мес.

У 98 (90 %) из 109 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ была достигнута ПР. У 3 (3 %) больных констатировано рефрактерное течение заболевания после окончания II фазы индукции.Ранняя летальность составила 7 % (n = 8). Результаты индукционной терапии в зависимости от иммунологического варианта Т-ОЛЛ/ЛБЛ представлены в табл. 2. Отмечено, что больные с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ чаще, чем в других группах, достигали ПР только после II фазы индукции и ни один из них не достиг ремиссии после предфазы.

Пятилетняя ОВ составила 68 % для всей группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ (n = 109), 5-летняя БРВ (n = 92) – 71 %. При этом 5-летняя ОВ была достоверно выше в группе Т-ЛБЛ и составила 92 % против 64 % в группе Т-ОЛЛ (p = 0,0416). Не получено различий в 5-летней БРВ в группах Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ – 75 и 64 % соответственно (p = 0,4541).

Оценка МОБ у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при применении протокола ОЛЛ-2016. МОБ-отрицательный статус по окончании индукционной терапии (+70-й день по протоколу) был подтвержден у 74 % (65 из 88) больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Персистенция МОБ на +133-й день была выявлена у 9 % (7 из 75) и у 8 % (5 из 61) больных по окончании консолидации. Все больные с МОБ-положительным статусом были рассмотрены в качестве кандидатов для выполнения алло-ТГСК после проведения терапии, направленной на быструю редукцию остаточного лейкемического клона (венетоклакс, децитабин или продолжение ХТ при условии уменьшения показателя значения МОБ в динамике). Получены достоверные различия в долгосрочных результатах при оценке 3-летней БРВ в группах с персистенцией МОБ и отсутствием МОБ во всех контрольных точках исследования: +70-й день протокола – 35 % (n = 22) против 79 % (n = 61) (p = 0,0022); +133-й день протокола – 25 % (n = 7) против 74 % (n = 66) (p = 0,0183); +190-й день протокола – 33 % (n = 5) против 85 % (n = 55) (p = 0,0307) (рис. 1).

Алло-ТГСК у больных Т-ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Алло-ТГСК в 1-й ПР выполнена 10 (9 %) больным с медианой возраста 24 (18–38) года. Все больные были из группы высокого риска: 2 – с MLL-лейкемией (варианты ЕТР и Т-III), 2 – с синдромом Ниймегена (18 лет и 21 год; у обоих вариант Т-II), у 6 больных сохранялась персистенция МОБ на 133-й и 190-й дни терапии по протоколу (4 больных с вариантом ЕТР, 1 – с Т-II и 1 – с Т-III).

Основные характеристики больных, которым выполнена алло-ТГСК: медиана лейкоцитов составила 52,6 (8,5–278) × 10^9/л, медиана активности лактатдегидрогеназы – 848,5 (225–3601) Ед/л, в дебюте заболевания нейролейкемия была подтверждена у 3 (30 %) больных. Медиана времени выполнения трансплантации от момента достижения ремиссии составила 4,8 (2,4–15,2) мес.

Алло-ТГСК 4 больным была выполнена от полностью совместимого неродственного донора, 3 – от полностью совместимого родственного донора, 3 – от родственного гаплоидентичного донора. При медиане наблюдения 14,4 (3–45) мес после выполнения

Таблица 1. *Клинико-лабораторные характеристики больных острым Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой, включенных в исследование ОЛЛ-2016 (n = 109)*

Table 1. *Clinical and laboratory characteristics of acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma patients included in the ALL-2016 study (n = 109)*

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31 (18–52)
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%): мужской male женский female	 82 (75) 27 (25)
Иммунофенотипический вариант (по классификации EWALL) [16], *n* (%): Immunophenotypic variant (classification EWALL) [16], *n* (%): ETP T-I/II T-III T-IV	 17 (16) 37 (34) 49 (45) 6 (5)
Лимфобластные лимфомы, *n* (%) Lymphoblastic lymphomas, *n* (%)	21 (19)
Медиана количества лейкоцитов в дебюте (диапазон), × 10^9/л Median leukocytes at the onset (range), × 10^9/L	22,4 (1,32–833,34)
Количество лейкоцитов в дебюте >100 × 10^9/л, *n* (%) Leukocytes >100 × 10^9/L at the onset, *n* (%)	25 (23)
Нейролейкемия в дебюте, *n* (%) Initial neuroleukemia, *n* (%)	13 (12)
Медиана активности ЛДГ в дебюте (диапазон), Ед/л Median LDH at onset (range), U/L	1019 (120–20 064)
Цитогенетические группы, *n* (%): Cytogenetic groups, *n* (%): есть митозы there are mitoses нет митозов no mitoses нормальный кариотип normal karyotype аномальный кариотип abnormal karyotype вовлечение 11q/23 11q/23 involvement делеция 17p 17p deletion	 95 (87) 14 (13) 45 (47) 50 (53) 2 (2) 4 (4)

Примечание. *EWALL – Европейская рабочая группа по изучению острых лимфобластных лейкозов взрослых; ETP – ранние клетки-предшественники; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.*

Note. *EWALL – European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; ETP – early T-cell precursor; LDH – lactate dehydrogenase.*

алло-ТГСК 7 (70 %) больных живы. Погибли 3 больных: 2 – на сроках 3 и 4 мес в связи с неприживлением трансплантата после алло-ТГСК от неродственного и гаплоидентичного доноров, у 1 больного был диагностирован рецидив заболевания через 4 мес после гаплоидентичной трансплантации (у больного с ETP-вариантом Т-ОЛЛ, МОБ-отрицательным статусом перед алло-ТГСК).

Результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 по оценке эффективности ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Всего с помощью веб-платформы были рандомизированы 87 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в ПР: 44 – на ветвь ауто-ТГСК и 43 – на ветвь ХТ. В каждой группе были отказы от лечения по протоколу ОЛЛ-2016 после рандомизации (на ветви ХТ – 1, на ауто-ТГСК – 3 больных) и показания к выполнению алло-ТГСК у больных с высоким риском рецидива (на ветви ХТ – 4, на ауто-ТГСК – 6 больных). Смерть в ПР на ветви ауто-ТГСК до выполнения трансплантации зарегистрирована в 3 случаях. На момент анализа 5 больных находились на предшествующих ауто-ТГСК этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016. Таким образом, из 44 больных, рандомизированных на ауто-ТГСК с продолжением ХТ по протоколу ОЛЛ-2016, трансплантация была выполнена 25 больным. Подробный дизайн исследования представлен на рис. 2.

При сравнении 2 групп рандомизации (ауто-ТГСК + ХТ против ХТ) по основным клинико-лабораторным характеристикам достоверных различий не получено (табл. 3).

Среди 25 больных, которым была выполнена ауто-ТГСК, медиана времени от достижения ПР до проведения трансплантации составила 7 (4,8–12) мес, медиана времени от заготовки гемопоэтических стволовых клеток до трансплантации – 2 (1–3) мес. Только у 1 (4 %) из 26 больных сбор гемопоэтических стволовых клеток крови был неудачным в связи с гипоплазией кроветворения. Этому больному была возобновлена поддерживающая терапия по протоколу ОЛЛ-2016, и при проведении 3-го курса больной погиб в связи с развитием острой хирургической патологии (перфорация кишечника). У остальных 25 больных сбор гемопоэтических стволовых клеток крови был успешный на фоне стимуляции гемопоэза после консолидации III или IV на «спокойном» кроветворении или после восстановления показателей крови, если отмечалась лейкоцитопения. Медиана количества собранных гемопоэтических стволовых клеток крови составила 4,52 (3,5–32,05) × 10^6/кг. После кондиционирования в режиме CEAM и последующей трансфузии гемопоэтических стволовых клеток крови медиана восстановления лейкоцитов (>1 × 10^9/л) составила 11 (8–21) дней, тромбоцитов (>100 × 10^9/л) – 12 (8–22) дней, гемоглобина (>100 г/л) – 20 (9–280) дней. Медиана времени возобновления поддерживающей терапии после ауто-ТГСК составила 1,5 (1–2,5) мес.

По данным ландмарк-анализа (7 мес) 3-летняя БРВ в группах рандомизации ауто-ТГСК (*n* = 34) и ХТ (*n* = 35)

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

Таблица 2. *Результаты индукционного этапа терапии по протоколу ОЛЛ-2016 у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от иммунофенотипических вариантов, n (%)*

Table 2. *Results of induction therapy according to the ALL-2016 protocol in T-ALL/LBL patients depending on immunophenotypic variants, n (%)*

Результат Result	Т-ОЛЛ/ЛБЛ (*n* = 109) T-ALL/LBL (*n* = 109)	ETP (*n* = 17)	T-I/II (*n* = 37)	T-III (*n* = 49)	T-IV (*n* = 6)
Полная ремиссия: Complete remission:	98 (90)	16 (94)	31 (84)	46 (94)	5 (83)
после предфазы after prophase	18 (18)	–	7 (23)	10 (22)	1 (20)
после I фазы индукции after I phase of induction	53 (54)	8 (50)	15 (48)	27 (59)	3 (60)
после II фазы индукции after II phase of induction	27 (28)	8 (50)	9 (29)	9 (19)	1 (20)
Смерть в индукции Induction death	8 (7)	1 (6)	4 (11)	2 (4)	1 (17)
Рефрактерность Refractory	3 (3)	–	2 (3)	1 (2)	–

Примечание. *Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ETP – ранние клетки-предшественники.*
Note. *T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; ETP – early T-cell precursor.*

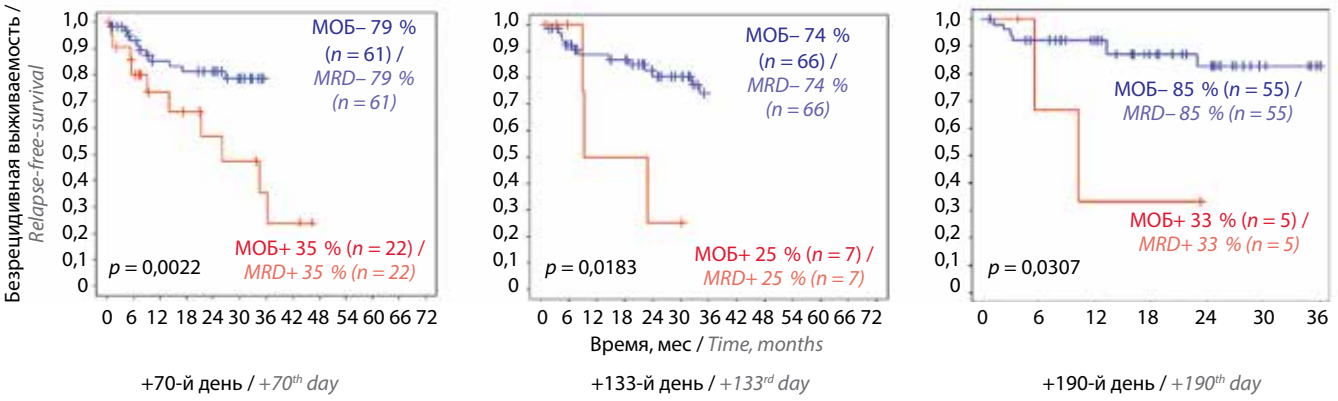

Рис. 1. *Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости больных острым Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) в контрольных точках исследования ОЛЛ-2016*
Fig. 1. *3-year relapse-free survival in acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma patients depending on minimal residual disease (MRD) status at the control points of the ALL-2016 study*

составила 67 и 78 % соответственно (p = 0,6418). При дополнительной оценке с помощью ландмарк-анализа групп больных, которым была выполнена ауто-ТГСК (n = 23) или продолжена ХТ без трансплантации (n = 46), 3-летняя БРВ составила 64 % против 79 % (p = 0,3752). Таким образом, достоверного улучшения долгосрочных результатов терапии у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при реализации ауто-ТГСК не получено.

Кроме этого, был выполнен анализ значения ауто-ТГСК в отдельности для Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. При Т-ОЛЛ 3-летняя БРВ составила 62 % (n = 29) в группе ауто-ТГСК против 81 % (n = 24) в группе ХТ (p = 0,3422). При Т-ЛБЛ 3-летняя БРВ – 67 % (n = 4) в группе ауто-ТГСК против 79 % (n = 12) в группе ХТ (p = 0,59).

Было оценено отдельно значение ауто-ТГСК в группе больных с персистенцией МОБ на +70-й день по протоколу ОЛЛ-2016: 3-летняя БРВ составила 40 % (n = 5) в группе ауто-ТГСК против 67 % (n = 8) в группе ХТ (p = 0,057).

Показано, что у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 выполнение ауто-ТГСК не улучшило долгосрочные результаты лечения ни при Т-ОЛЛ/ЛБЛ, ни в случае персистенции МОБ после окончания II фазы индукции (+70-й день).

Мультифакторный анализ. По данным многофакторного анализа был определен значимый фактор риска рецидива – МОБ-положительный статус после окончания индукционной терапии (+70-й день по протоколу) (p = 0,0014; отношение рисков 12,5000). При оценке БРВ выявлен дополнительный фактор риска – ETP-вариант Т-ОЛЛ (p = 0,0166; отношение рисков 5,7408). Остальные оцененные параметры не являлись достоверными независимыми предикторами риска при Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Таблица 3. *Клинико-лабораторные характеристики больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, рандомизированных на группы ауто-ТГСК + ХТ и ХТ (n = 87)*

Table 3. *Clinical and laboratory characteristics of T-ALL/LBL patients depending on randomization arms (auto-HSCT + CT vs CT) (n = 87)*

Параметр Parameter	Ауто-ТГСК + ХТ (*n* = 44) Auto-HSCT + CT (*n* = 44)	ХТ (*n* = 43) CT (*n* = 43)	*p*
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%): мужской male женский female	 35 (80) 9 (20)	 33 (77) 10 (23)	0,752
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31,5 (18–52)	32 (19–52)	0,72
Вариант Т-ОЛЛ, *n* (%): T-ALL variant, *n* (%): T-I/II T-III T-IV	 20 (45) 20 (45) 4 (10)	 20 (46) 22 (51) 1 (3)	 0,922 0,595 0,176
Лимфобластные лимфомы, *n* (%) Lymphoblastic lymphomas, *n* (%)	7 (16)	12 (28)	0,176
Медиана количества лейкоцитов в дебюте (диапазон), × 10^9/л Median leukocytes at the onset (range), × 10^9/L	43,0 (1,79–333,21)	20,26 (2,3–176,7)	0,31
Количество лейкоцитов в дебюте >100 × 10^9/л, *n* (%) Leukocytes >100 × 10^9/L at the onset, *n* (%)	12 (27)	9 (21)	0,49
Медиана активности ЛДГ в дебюте (диапазон), Ед/л Median LDH at onset (range), U/L	894 (120–7633)	1200 (124–11383)	0,32
Нейролейкемия в дебюте, *n* (%) Initial neuroleukemia, *n* (%)	7 (16)	6 (14)	0,79
Полная ремиссия, *n* (%): Complete remission, *n* (%): после предфазы after prophase после I фазы индукции after I phase of induction после II фазы индукции after II phase of induction	 7 (16) 26 (59) 11 (25)	 10 (23) 22 (51) 11 (26)	>0,5
МОБ-положительный статус, *n* (%): MRD-positive status, *n* (%): +70-й день +70th day +133-й день +133rd day +190-й день +190th day	 11 (25) 2 (5) 0	 7 (16) 5 (12) 2 (5)	>0,5
Лечение в федеральном центре, *n* (%) Treatment in the federal center, *n* (%)	25 (57)	21 (49)	0,456
Ауто-ТГСК в федеральном центре, *n* (%) Auto-HSCT in the federal center, *n* (%)	22 (88)	–	

Примечание. *Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – химиотерапия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МОБ – минимальная остаточная болезнь.*

Note. *T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CT – chemotherapy; LDH – lactate dehydrogenase; MRD – minimal residual disease.*

Обсуждение

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 позволило сделать несколько важных выводов для терапии Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Первый из них: несмотря на предпринятую деэскалацию химиотерапевтического подхода (отсутствие консолидаций с высокими дозами метотрексата и цитарабина и замена их на 4-недельные курсы с малыми

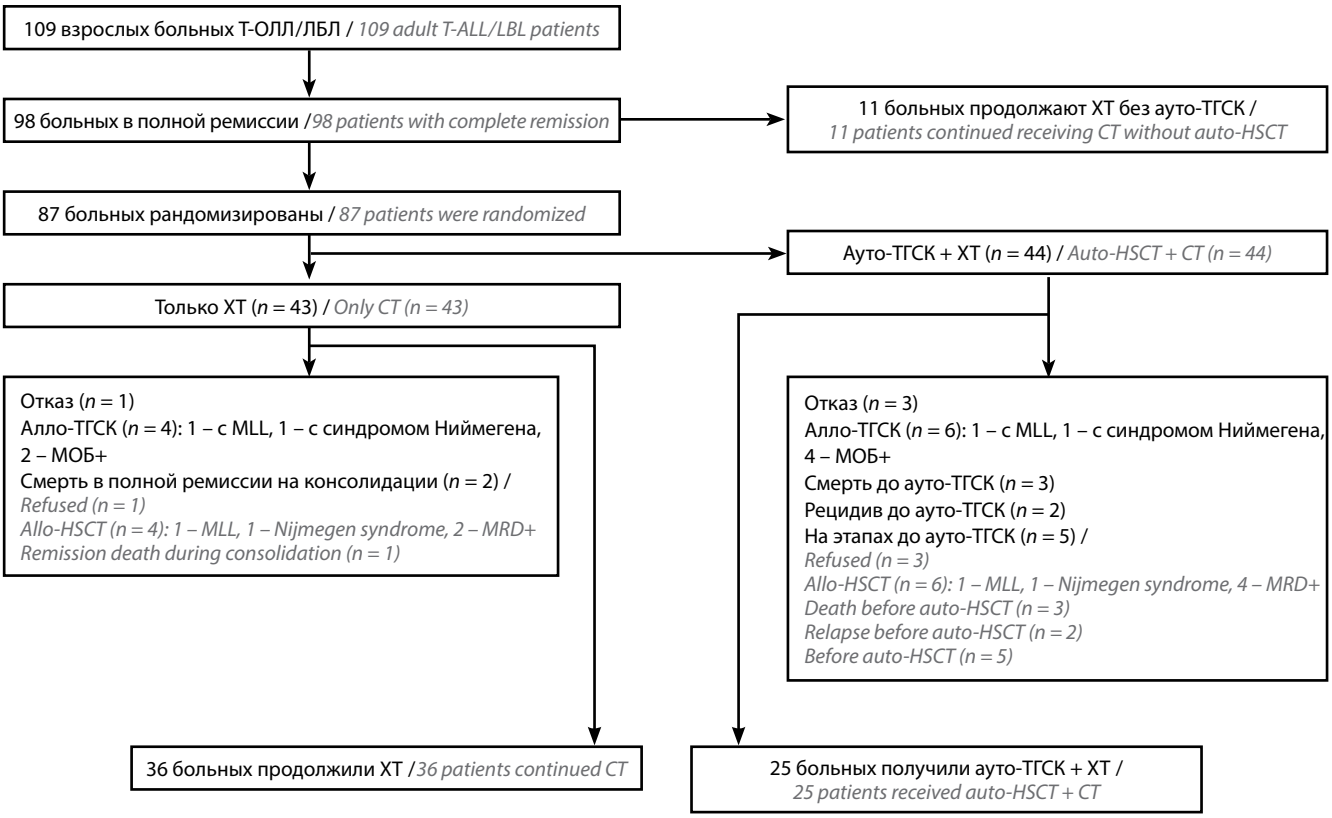

Рис. 2. *Дизайн многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – химиотерапия; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; MLL – миелоидная/лимфоидная лейкемия; МОБ – минимальная остаточная болезнь*

Fig. 2. *Design of ALL-2016 multicenter, prospective, randomized study. T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CT – chemotherapy; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MLL – myeloid/lymphoid leukemia; MRD – minimal residual disease*

дозами цитостатиков, а также уменьшение кратности введения L-аспарагиназы на этапе поддерживающей терапии), получены абсолютно сопоставимые долгосрочные результаты. Пятилетняя БРВ на протоколах ОЛЛ-2016 и ОЛЛ-2009 составила 68 и 70 % соответственно ($p = 0,4749$) [19]. Ранее данный вариант деэскалации был предложен в педиатрическом протоколе MB-2002 и продемонстрировал сопоставимые результаты терапии (бессобытийная выживаемость в группе низких доз метотрексата составила 77 ± 3 %, в группе высоких доз – 73 ± 3 %; $p = 0,3426$), в том числе за счет снижения летальности на фоне проводимого лечения [17].

В исследовании ОЛЛ-2009 было показано, что ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ улучшает долгосрочные результаты терапии [20]. При анализе основных характеристик сравниваемых групп отмечено, что больные, которым выполнили ауто-ТГСК, были достоверно моложе и большинству из них проводили лечение в федеральном центре. В исследовании ОЛЛ-2016 больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые рандомизированы на ауто-ТГСК и на ХТ, были сопоставимы по всем основным характеристикам. Таким образом, было доказано, что ауто-ТГСК как один из этапов консолидации не улучшает долгосрочные результаты при Т-ОЛЛ/ЛБЛ, и в том числе в группах больных с персистенцией МОБ.

Однако при сравнении 2 исследований продемонстрировано, что на протоколе ОЛЛ-2009 медиана времени выполнения ауто-ТГСК от момента достижения ПР составила 5 мес, в то время как при ОЛЛ-2016 – 7 мес. Более позднее выполнение ауто-ТГСК связано с удлинением по времени консолидаций IV и V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Возможно, более поздние сроки выполнения ауто-ТГСК могли повлиять на долгосрочные результаты терапии. При лечении по протоколу ОЛЛ-2016 у группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым была выполнена ауто-ТГСК, отмечена более высокая частота развития гематологической и негематологической токсичности. Так, полное восстановление показателей периферической крови зарегистрировано на сроке 2–2,5 мес после ауто-ТГСК, а у 1 больного достижение концентрации гемоглобина >100 г/л достигнуто только через 280 дней.

Исследование ОЛЛ-2016 позволило выделить группу риска среди больных Т-ОЛЛ с медленной редукцией опухолевого клона (персистенция МОБ после индукционной терапии), которую составили 26 % больных. Также подтверждено неблагоприятное прогностическое значение ETP-варианта Т-ОЛЛ. Соответственно,

для этой группы больных должны быть разработаны новые подходы к терапии, возможно более раннее начало таргетной терапии (например, венетоклакс, даратумумаб), направленной на быстрый клиренс опухолевого химионечувствительного клона. В нашем исследовании 5 больным, которые получили венетоклакс и/или децитабин в качестве поздней консолидации в связи с персистенцией МОБ и далее при достижении МОБ-отрицательного статуса, была выполнена алло-ТГСК. Однако у всех больных диагностирован ранний рецидив заболевания, что подтвердило необходимость поиска нового подхода к терапии для этой группы, а именно более ранней интенсификации лечения. Все больные с ETP-вариантом Т-ОЛЛ должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для выполнения алло-ТГСК.

Заключение

Клиническое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 позволило определить, что в рутинной клинической практике выполнение ауто-ТГСК как высокодозной консолидации не позволило улучшить долгосрочные результаты терапии у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Остается актуальным вопрос поиска оптимальных схем терапии у больных с персистенцией МОБ после окончания индукционной терапии и на последующих этапах, а также с ETP-вариантом Т-ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haemotopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008. P. 586.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edn. Lyon: IARC, 2017. P. 585.
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
4. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3): 12–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
5. Dhédin N., Dombret H., Thomas X. et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. Leukemia 2006;20(2):336–44. DOI: 10.1038/sj.leu.2404065
6. Hoelzer D., Thiel E., Arnold R. et al. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-All; results of 744 patients treated in three consecutive GMALL studies. Blood 2009;114:324.
7. Arnold R., Terwey T.H., Vuong G.L. et al. Allogeneic stem cell transplantation in adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first remission (CR1): promising, but strongly influenced by ALL subtypes. Blood 2013;122(21):3409. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3409.3409
8. Marks D.I., Paietta E.M., Moorman A.V. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood 2009;114(25):5136–45. DOI: 10.1182/blood-2009-08-231217
9. Dhédin N., Huynh A., Maury S. et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125(16):2486–96; quiz 2586. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894
10. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Троицкая В.В. и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. Терапевтический архив 2016;88(7):15–24. DOI: 10.17116/terarkh201688715-24
Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. et al. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive 2016;88(7):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688715-24
11. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. Терапевтический архив 2015;87(7):26–32. DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of the municipal hematology departments of Moscow. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive 2015;87(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
12. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 2008;111(4): 1827–33. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116582
13. Ribera J.M., Oriol A., Bethencourt C. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. Haematologica 2005;90(10):1346–56.
14. Hunault M., Harousseau J.L., Delain M. et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. Blood 2004;104(10):3028–37. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3560
15. Cornelissen J.J., Van Der Holt B., Verhoef G.E.G. et al. Myeloablative allogeneic *versus* autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A prospective sibling donor *versus* no-donor comparison. Blood 2009;113(6):1375–82. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168625
16. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 571–619, 887–959.
Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 571–619, 887–959. (In Russ.).
17. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия 2009;87(4):19–27.
Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Rumyantsev A.G. Optimization of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. Pediatriya = Pediatrics 2009;87(4):19–27. (In Russ.).

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

18. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Treatment results of ALL IC-BFM 2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.).
19. Parovichnikova E., Troitskaya V., Sokolov A. et al. Can less intensive chemotherapy and an autotransplant cure adult T-cell acute lymphoblastic leukemia? Acta Haematol 2020;143(2):131–9. DOI: 10.1159/000502435
20. Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Троицкая В.В. и др. Протокол многоцентрового исследования по лечению Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых (ОЛЛ) с этапом рандомизации для Т-клеточных ОЛЛ/лимфом «ALL-2016». Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 887–959. Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V. et al. Protocol of a multicenter study on the treatment of Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a randomization stage for T-cell ALL/lymphomas "ALL-2016". Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 887–959. (In Russ.).
21. Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. UNIMED Ve. Bremen–London–Boston, 2011.
22. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472 Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults li with acute leukaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472

Вклад авторов
О.А. Алешина, И.В. Гальцева, Е.С. Котова, Г.А. Исинова, В.В. Троицкая: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
Т.Н. Обухова, В.Н. Двирнык, А.Б. Судариков, М.Е. Гришунина, О.С. Самойлова, К.Д. Капланов, В.А. Лапин, С.Н. Бондаренко, Е.С. Фокина, Н.В. Минаева, Т.С. Константинова, Ю.В. Свешникова, Е.Е. Зинина, А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, Е.А. Борисенкова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов: получение данных для анализа;
С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева: статистическая обработка полученных данных;
Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, финальное одобрение текста статьи.
Authors' contributions
O.A. Aleshina, I.V. Galtseva, E.S. Kotova, G.I. Isinova, V.V. Troitskaya: study design development, data analysis, article writing;
T.N. Obukhova, V.N. Dvirnik, A.B. Sudarikov, M.E. Grishunina, O.S. Samoilova, K.D. Kaplanov, V.A. Lapin, S.N. Bondarenko, E.S. Fokina, N.V. Minaeva, T.S. Konstantinova, Yu.V. Sveshnikova, E.E. Zinina, A.S. Antipova, O.Yu. Baranova, E.A. Borisenkova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov: obtaining data;
S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva: statistical analysis;
E.N. Parovichnikova: study design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.А. Алешина / O.A. Aleshina: https://orcid.org/0000-0002-9969-8482
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: https://orcid.org/0000-0002-8490-6066
Е.С. Котова / E.S. Kotova: https://orcid.org/0000-0002-7968-1923
Г.И. Исинова / G.I. Isinova: https://orcid.org/0000-0003-2763-5391
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: https://orcid.org/0000-0003-1613-652X
В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnik: https://orcid.org/0000-0002-9877-0796
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: https://orcid.org/0000-0001-9463-9187
М.Е. Гришунина / M.E. Grishunina: https://orcid.org/0000-0002-2663-7128
О.С. Самойлова / O.S. Samoilova: https://orcid.org/0000-0002-5054-7704
К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: https://orcid.org/0000-0001-6574-0518
В.А. Лапин / V.A. Lapin: https://orcid.org/0000-0001-5085-5187
С.Н. Бондаренко / S.N. Bondarenko: https://orcid.org/0000-0002-2446-8092
Е.С. Фокина / E.S. Fokina: https://orcid.org/0000-0002-6801-6418
Н.В. Минаева / N.V. Minaeva: https://orcid.org/0000-0002-8479-3217
Ю.В. Свешникова / Yu.V. Sveshnikova: https://orcid.org/0000-0001-6371-6792
Е.Е. Зинина / E.E. Zinina: https://orcid.org/0000-0002-3981-8024
А.С. Антипова / A.S. Antipova: https://orcid.org/0000-0002-1731-8336
Е.А. Борисенкова / E.A. Borisenkova: https://orcid.org/0000-0003-1309-8935
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: https://orcid.org/0000-0001-5932-0285
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: https://orcid.org/0000-0002-6512-910X
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: https://orcid.org/0000-0002-6288-7570
Ю.А. Чабаева / Yu.A. Chabaeva: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: https://orcid.org/0000-0001-6177-3566

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 № 121 от 24.04.2017.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 121 dated 24.04.2017.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.11.2022. **Принята к публикации:** 11.01.2023.
Article submitted: 01.11.2022. **Accepted for publication:** 11.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38

CC BY 4.0

Особенности диагностики острого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна

Н.К. Гуськова[1], О.Н. Селютина[1], И.Б. Лысенко[1], Ю.Ю. Козель[1], О.В. Козюк[1], В.В. Дмитриева[1], М.А. Бараненкова[2], А.С. Ноздричева[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

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

Приводим описание сложного пути диагностики острого мегакариобластного лейкоза, отягощенного множественной сопутствующей патологией, у ребенка с синдромом Дауна. В данном случае ключевую роль в постановке диагноза сыграла комплексная оценка клинических данных, результатов автоматического общеклинического анализа крови с детальной интерпретацией всего спектра параметров, а также морфологических и иммунофенотипических исследований костного мозга с применением расширенной панели моноклональных антител.

Ключевые слова: синдром Дауна, острый миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, морфологическое исследование костного мозга, проточная цитофлуориметрия

Для цитирования: Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Лысенко И.Б. и др. Особенности диагностики острого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна. Онкогематология 2023;18(1):31–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38

Features of acute megakaryoblastic leukemia diagnosis in a child with Down syndrome

N.K. Guskova[1], O.N. Selyutina[1], I.B. Lysenko[1], Yu.Yu. Kozel[1], O.V. Kozyuk[1], V.V. Dmitrieva[1], M.A. Baranenkova[2], A.S. Nozdricheva[1]

[1]National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;
[2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

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

We present a description of the difficulties in diagnosing acute megakaryoblastic leukemia in a child with Down syndrome aggravated by multiple comorbidities. In this case, a comprehensive assessment of clinical data, the results of an automatic complete blood count with a detailed interpretation of the entire range of parameters, as well as morphological and immunophenotypic bone marrow examination using an extended panel of monoclonal antibodies played a key role in the diagnosis.

Keywords: Down syndrome, acute myeloid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, morphological examination of the bone marrow, flow cytometry

For citation: Guskova N.K., Selyutina O.N., Lysenko I.B. et al. Features of acute megakaryoblastic leukemia diagnosis in a child with Down syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):31–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38

Введение

Дети с синдромом Дауна (СД) имеют более высокий риск развития острого лейкоза в сравнении с общей популяцией, при этом с наибольшей частотой встречается острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ), отличающийся от спорадического молекулярным профилем и клиническим течением [1, 2]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. среди миелоидных пролифераций выделен отдельный подтип ОМКЛ, ассоциированный с СД, – СД-ОМКЛ [3]. ОМКЛ (М7-вариант) – один из самых редких видов острого миелоидного лейкоза

(ОМЛ) в соответствии с FAB-классификацией острых лейкозов, созданной гематологами Франции, Америки и Британии [4, 5], включающий 4–15 % всех детских ОМЛ и около 1 % всех ОМЛ у взрослых [6].

У детей с СД манифестация лейкемии приходится в первые 5 лет жизни с преобладанием подтипа ОМКЛ до 3 лет и острого лимфобластного лейкоза в старшей возрастной группе [7, 8]. Патоморфологическая особенность ОМКЛ – избыточная пролиферация мегакариобластов и мегакариоцитов в сочетании с острым реактивным миелофиброзом в костном мозге [9]. Дифференциальную диагностику ОМКЛ проводят с острым лимфобластным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом, метастазами солидных опухолей в костном мозге и др. [10].

Представляем описание сложного пути диагностики ОМКЛ, отягощенного множественной сопутствующей патологией, у ребенка с СД.

Клинический случай

Пациентка К., *2017 года рождения (4 года), 12.03.2021 поступила в отделение детской онкологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) с диагнозом острого лейкоза неуточненного типа, анемией II степени тяжести. Жалобы: общая слабость, вялость, снижение аппетита, повышение температуры до 39 °С. Сопутствующие заболевания: СД, врожденный порок сердца, желудочно-пищеводный рефлюкс, трахеобронхомаляция, уплотнение почечных синусов с двух сторон, синдром мышечной гипотонии, косоглазие, двусторонний венозный тромбоз подвздошно-бедренного сегмента, гипотиреоз, дисплазия соединительной ткани, органическое поражение центральной нервной системы, задержка физического и психомоторного развития.*

По данным объективного осмотра общее состояние тяжелое, что обусловлено основным заболеванием, а также интоксикационным, анемическим, тромбоцитопеническим синдромами. Фенотип соответствует диагнозу СД. Температура тела 38,1 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, с единичными элементами геморрагической сыпи. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Язык влажный, увеличен в размере, чистый, вкусовые сосочки хорошо выражены. Зев не гиперемирован. Миндалины значительно выступают из-за нёбных дужек, без налетов и казеозных масс в лакунах. В легких дыхание пуэрильное, выслушиваются проводные хрипы, одышки нет. Носовое дыхание затруднено, обильное слизистое отделяемое из носа. Частота дыхания 26 в минуту. Частота сердечных сокращений 102 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум. Артериальное давление 101/56 мм рт. ст. Живот увеличен в размере, мягкий, при пальпации безболезненный. При глубокой пальпации патологические образования не определяются. Печень выступает на 1,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание самостоятельное, не затруднено, диурез адекватный.

Пациентка 03.03.2021 была обследована по месту жительства, выявлены анемия, бластные клетки в общем анализе крови (ОАК), повышение уровня С-реактивного белка до 285,4 мг/л.

Пациентка 05.03.2021 была госпитализирована в отделение детской онкологии и гематологии с химиотерапией Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону). Результат ОАК: уровни лейкоцитов 3,8 × 10^9/л, гемоглобина 82 г/л, эритроцитов 2,94 × 10^{12}/л, тромбоцитов 289 × 10^9/л, скорость оседания эритроцитов 65 мм/ч, бластные клетки не обнаружены. В лейкоцитарной формуле лимфоцитоз (56,0 %), моноцитоз (17,0 %), единичные незрелые гранулоциты, нейтропения. Миелограмма (от 10.03.2021): костный мозг скудный, полиморфный по составу. Преобладают лимфоциты (43,6 %) и зрелые гранулоциты. Эритроидный росток резко сужен. Обнаружены бластные клетки (7,6 %), сходные с миелобластами ОМКЛ. Цитохимические реакции в бластных клетках на пероксидазу и липиды отрицательные. При выполнении PAS-реакции наблюдается отложение гранул на фоне диффузной окраски цитоплазмы клеток. При иммунофенотипировании костного мозга (10.03.2021) выявлены бластные клетки (38,6 %) с фенотипом $CD33^-/CD13^-/MPO^-/CD41a^+/CD117^-/GlyA^+/CD61^+$, наиболее вероятен ОМКЛ.

Ликворограмма (от 10.03.2021): уровни белка 0,17 г/л, глюкозы 2,8 ммоль/л, хлоридов 127,2 ммоль/л, цитоз 0,6 × 10^6/л.

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства (от 10.03.2021): печень не увеличена, контуры ровные, четкие, правая доля 9,4 см, левая доля 5,0 см; эхоструктура паренхимы диффузно-неоднородная, изоэхогенной плотности; в левой доле печени гиперэхогенное образование с нечетким контуром, размером 1,1 × 1,1 см; сосудистый рисунок без особенностей, воротная вена 8 мм, не расширена. Размер селезенки 6,9 × 2,4 см (не увеличена), структура паренхимы однородная, без очаговых изменений. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, образование левой доли (гемангиома).

Результат компьютерной томографии головного мозга (от 11.03.2021): признаки наружного субдурального скопления ликвора хронической субдуральной гематомы/гигромы в лобно-теменной доле левой гемисферы головного мозга, энцефалопатии с явлениями атрофического процесса.

Пациентке 10.03.2021 была выполнена пункция костного мозга из гребня подвздошной кости слева, образец направлен в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва) для иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований. По результатам иммунофенотипирования (от 11.03.2021) в образце выявляется популяция опухолевых клеток с аберрантным иммунофенотипом $CD2^+/CD7^+/CD33^+/CD45^+/CD117^+$ в количестве 3,0 %. Миелограмма (от 12.03.2021): пунктат беден миелокариоцитами,

в составе преобладают зрелые лимфоидные клетки. Мегакариоцитарный росток представлен скоплениями тромбоцитов и голыми ядрами микроформ мегакариоцитов. Остальные ростки костно-мозгового кроветворения сужены. Обнаружено 3,0 % недифференцированных бластных клеток. Данные цитогенетического исследования (от 17.03.2021): методом флуоресцентной гибридизации in situ определяется по 3 сигнала от регионов 7q22 и 7q31, что позволяет предположить наличие клона с изохромосомой 7q.

В отделении детской онкологии НМИЦ онкологии пациентке был выполнен в динамике ОАК (Sysmex XE 2100, Япония); 24.03.2021 – морфологическое исследование аспирата костного мозга из гребня подвздошной кости справа (программно-аппаратный комплекс Bio Vision, Micros, Австрия); 29.03.2024 – повторная пункция костного мозга для морфологического исследования и иммунофенотипирования методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Исследование первичного иммунофенотипа бластных клеток выполнено с использованием моноклональных антител, меченных различными флуорохромами: CD2 PC5, CD3 ECD (PC7), CD4 FITC, CD5 FITC, CD7 PE, CD8 ECD, CD10 PE, CD13 PC5, CD14 FITC, CD15 FITC, CD16 PE, CD19 ECD (PC7), CD20 FITC, CD22 PE, CD34 ECD, CD33 APC (PC7), CD36 PC5, CD38 FITC, CD41 FITC, CD45 PB, CD56 PC7, CD64 PE, CD79a PE, CD117 PE, HLA-DR PE, MPO FITC, CD235a PE. Оценка результатов проведена с применением программного обеспечения Kaluza v.2.1 (Beckman Coulter, США). Популяцию бластных клеток выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45 и значениям параметров бокового светорассеяния (SSC). Определение уровня экспрессии CD45 проводили в соответствии со Стандартом российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей [11]. Экспрессию антигенов оценивали по критериям Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL), согласно которым популяция бластных клеток считается положительной, если доля позитивных клеток для внутриклеточных и мембранных маркеров выше 10 и 20 % соответственно [12].

Результат ОАК: уровни лейкоцитов 2,39 × 10^9/л, эритроцитов 3,07 × 10^{12}/л, гемоглобина 87 г/л, тромбоцитов 23,0 × 10^9/л, средний объем эритроцитов 87,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 28,3 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 323 г/л, также отмечается нарушение количественных соотношений отдельных видов лейкоцитов: значительный лимфоцитоз (70,7 %), моноцитоз (14,6 %) на фоне выраженной относительной и абсолютной нейтропении (13,9 % и 0,33 × 10^9/л соответственно) (рис. 1, а). Полученные нами данные, в частности лейкопения, анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз, моноцитоз, отмеченные также в Областной детской клинической больнице, нуждались в детальном анализе скетограмм и проведении микроскопического исследования мазков крови.

Так, популяция лимфоцитов на скетограмме неоднородна, представлена зрелыми и активированными формами (рис. 1, б).

Обращало внимание изменение области расположения лимфоидной популяции относительно осей объем/светорассеяние и области локализации нормальных клеточных аналогов. Более плотная клеточная совокупность из малых лимфоцитов визуализируется в нижней области скетограммы, менее плотная и вытянутая, состоящая из более крупных активированных форм лимфоцитов, –

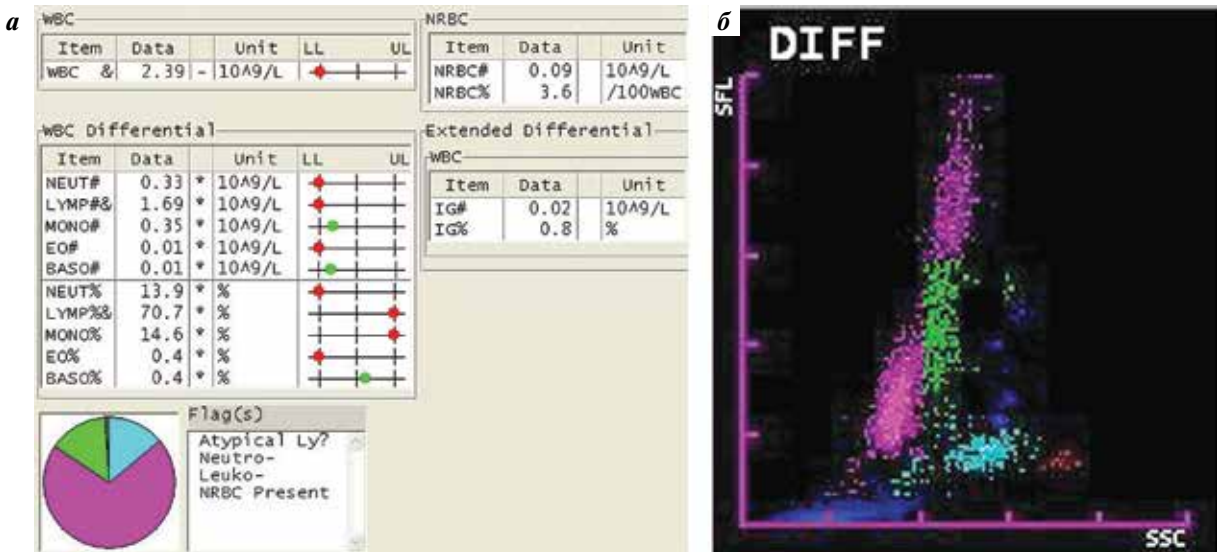

Рис. 1. *Показатели лейкоцитарного звена крови пациентки К. при поступлении 24.03.2021 (Sysmex XE 2100, Япония): а – лейкоцитарный профиль, круговая диаграмма; б – скетограмма распределения лейкоцитов. По оси ординат – объем клеток, по оси абсцисс – светорассеяние; розовый цвет – лимфоциты, зеленый – моноциты, бирюзовый – нейтрофилы*

Fig. 1. *Blood leukocyte parameters of patient K. at admission 24.03.2021 (Sysmex XE 2100, Japan): a – leukocyte profile, pie chart; б – leukocyte distribution sketogram. Along the ordinate axis – cell volume, along the abscissa axis – light scattering; pink color – lymphocytes, green – monocytes, turquoise – neutrophils*

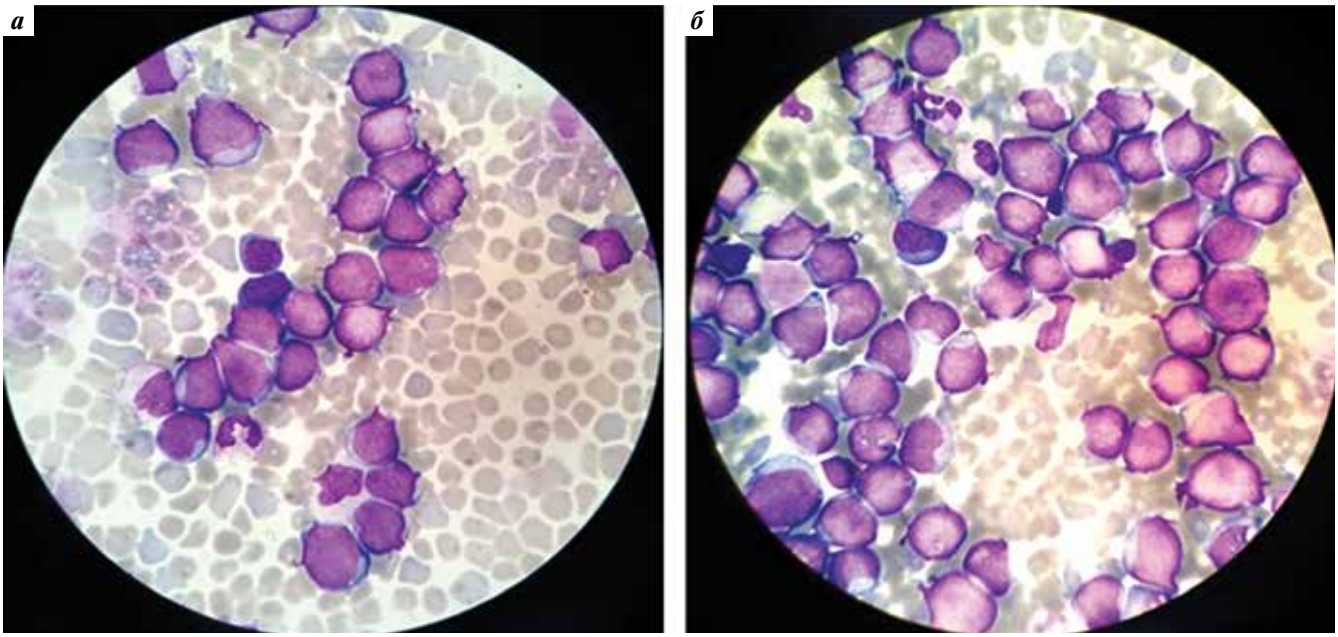

Рис. 2. *Костный мозг пациентки К. Бластные клетки (×1000): а – при поступлении 24.03.2021; б – 29.03.2021*
Fig. 2. *Bone marrow of patient K. Blast cells (×1000): a – upon admission 24.03.2021; б – in a week 29.03.2021*

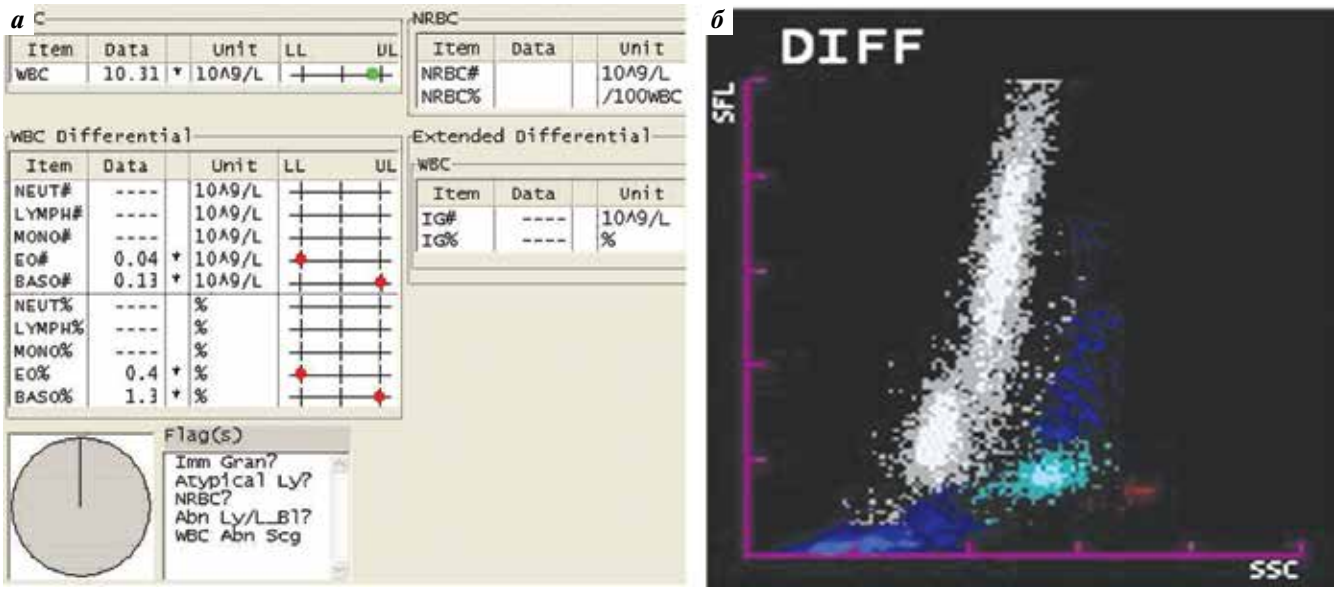

Рис. 3. *Показатели лейкоцитарного звена крови пациентки К. 29.03.2021 (Sysmex XE 2100, Япония): а – лейкоцитарный профиль, круговая диаграмма; б – скетограмма распределения лейкоцитов. По оси ординат – объем клеток, по оси абсцисс – светорассеяние; серый цвет – область лимфоцитов, моноцитов и молодых гранулоцитов, бирюзовый – нейтрофилы*
Fig. 3. *Blood leukocyte parameters of patient K. in a week 29.03.2021 (Sysmex XE 2100, Japan): a – leukocyte profile, pie chart; б – leukocyte distribution sketogram. Along the ordinate axis – cell volume, along the abscissa axis – light scattering; gray color – area of lymphocytes, monocytes and young granulocytes, turquoise – neutrophils*

в направлении к верхней области скетограммы и вправо. Отмечено также заметное расширение зоны расположения моноцитоидной популяции. При микроскопическом исследовании мазков крови количество лимфоцитов составляло 68 %, моноцитов – всего 4 %, но обнаружены бластные клетки (11 %), что объясняло увеличение числа моноцитов по данным ОАК и скетограммы. Наличие бластных клеток позволило заподозрить у пациентки острый лейкоз.

В костном мозге на фоне пониженной клеточности отмечалась выраженная инфильтрация бластными клетками (31,2 %). Гранулоцитарный росток кроветворения сужен, нейтрофильный ряд составляет 15,8 %. Эритропоэз редуцирован до 5,4 %. Увеличено число лимфоцитов (43,0 %). Мегакариоциты не обнаружены (рис. 2, см. таблицу).

Данных о хроническом миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме не получено. Морфологические

Миелограмма пациентки К. в динамике

Myelogram of patient K. in dynamics

Показатель Parameter	Норма у детей 3–6 лет* The norm in children 3–6 years old*	Результат Result	
		24.03.2021	29.03.2021
Бластные клетки, % Blast cells, %	0–2,0	31,2	56,8
Миелобласты, % Myeloblasts, %	0,8–5,0	0	0
Нейтрофильные гранулоциты, %: Neutrophilic granulocytes, %:			
промиелоциты promyelocytes	0,8–5,8	0	0
миелоциты myelocytes	3,4–12,0	4,2	1,8
метамиелоциты metamyelocytes	4,6–12,8	0	0,8
палочкоядерные band neutrophils	11,0–33,0	1,0	6,4
сегментоядерные segmented neutrophils	6,4–17,6	10,6	4,6
Сумма клеток нейтрофильного ряда Total amount of neutrophilic cells	35,8–67,8	15,8	13,6
Эозинофильные гранулоциты, % Eosinophilic granulocytes, %	1,61–12,6	0	0,8
Базофильные гранулоциты, % Basophilic granulocytes, %	0–1,2	0	0
Моноциты, % Monocytes, %	0–7,8	4,0	0,4
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	11,8–33,4	43,0	19,0
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	0–1,2	0	0
Ретикулярные клетки, % Reticular cells, %	0–2,0	0	0
Мегакариоциты, % Megakaryocytes, %	0–1,0	0	2,0
Эритробласты и пронормобласты, % Erythroblasts and pronormoblasts, %	0,2–1,2	0,2	0,2
Нормобласты, %: Normoblasts, %:			
базофильные basophilic	0,4–2,8	0,6	0,2
полихроматофильные polychromatophilic	6,6–23,0	1,6	3,0
оксифильные orthochromatic	0,2–3,0	3,0	4,0
Сумма клеток эритроидного ряда Total amount of erythroid cells	9,8–26,0	5,4	7,4
Миелокариоциты, тыс. в 1 мкл, × 10^9/л Number of myelokaryocytes, thousands in 1 µl, × 10^9/L	75–477	7,9	6,5
Мегакариоциты, в 1 мкл ×10^6/л Megakaryocytes, in 1 µl, ×10^6/L	43–235	0	0

**Д.Г. Писова, 1974 г. [13].*

**D.G. Papisova, 1974 [13].*

изменения костного мозга характерны для острого лейкоза. Объективную оценку тяжести состояния пациентки и комплекса выявленных нарушений осложняли наличие сопутствующих заболеваний, а также проведение исследований в разных образцах в разное время. Так, анализ результатов исследований костного мозга из разных учреждений свидетельствовал о неоднозначности и противоречивости данных в оценке уровня бластных клеток как в крови, так и в костном мозге, и степени выраженности панцитопении. В связи с этим в целях уточнения диагноза 29.03.2021 больной были повторно выполнены ОАК, морфологическое и иммунофенотипическое исследование костного мозга.

По результатам повторного ОАК установлены существенные количественные и качественные изменения состава крови, касающиеся в большей степени лейкоцитарного звена. Уровень лейкоцитов стал нарастать до 10,0 × 10^9/л и более чем в 3 раза превышал данные при госпитализации. Отмечено увеличение степени выраженности анемического синдрома и тромбоцитопении. Обращало внимание, что в отчете автоматического исследования крови на данном этапе дифференцировка лейкоцитов на субпопуляции отсутствовала. В системе флагов появились сообщения, указывающие на аномалии лейкоцитов (рис. 3, а). На скетограмме области распределения лимфоцитов, моноцитов и молодых гранулоцитов объединены и выделены серым цветом (рис. 3, б).

При микроскопическом исследовании мазков крови выявлено значительное увеличение числа морфологически неоднородных бластных клеток: содержание бластных клеток 52 %, миелоцитов 4 %, метамиелоцитов 1 %, палочкоядерных нейтрофилов 5 %, сегментоядерных нейтрофилов 4 %, базофилов 1 %, моноцитов 3 %, лимфоцитов 30 %.

Морфологические изменения костного мозга, как и ранее, характеризовались резким снижением общего

числа миелокариоцитов вследствие сужения всех ростков кроветворения: эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного (см. таблицу, рис. 2, б). Отмечалось существенное увеличение содержания бластных клеток до 55,8 %, лежащих разрозненно и группами. Бластные клетки характеризовались высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, округлым или с неровным контуром ядром, базофильной цитоплазмой, реже отмечались цитоплазматические выпячивания, наличие в цитоплазме азурофильной зернистости. Значительная степень панцитопении, быстрое нарастание содержания бластных клеток с преобладанием их числа в костном мозге, а также их морфологические характеристики указывали на М7-вариант ОМЛ.

С учетом того что у пациентки ранее не выявлена экспрессия целого ряда миелоидных маркеров в одном исследовании (Областная детская клиническая больница) и отсутствуют данные о ключевых для ОМКЛ маркерах в другом (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), затрудняющих постановку диагноза, нами выполнено иммунофенотипирование костного мозга с использованием максимально расширенной панели моноклональных антител. В исследованном образце выявлена популяция бластных клеток миелоидной направленности с иммунофенотипом: $CD45^+/CD117^+/CD33^+/CD13^+/CD34^-/CD38^+/CD7^+/CD2^+/CD4^+/CD15^-/CD14^-/HLA^-DR^-/CD41dim^+/CD36^+/CD64^-/CD235a^+/intraMPO^-/intraCD3^-/intraCD79a^-$, которая составила 59,3 % от всех ядросодержащих клеток. Результаты количественного анализа содержания клеток, экспрессирующих каждый конкретный антиген, а также иммунофенотипические характеристики бластных клеток, согласно экспрессии кластеров дифференцировки, были не столь однозначны, тем более что систематизированных данных об иммунофенотипе опухолевых клеток при ОМКЛ нет.

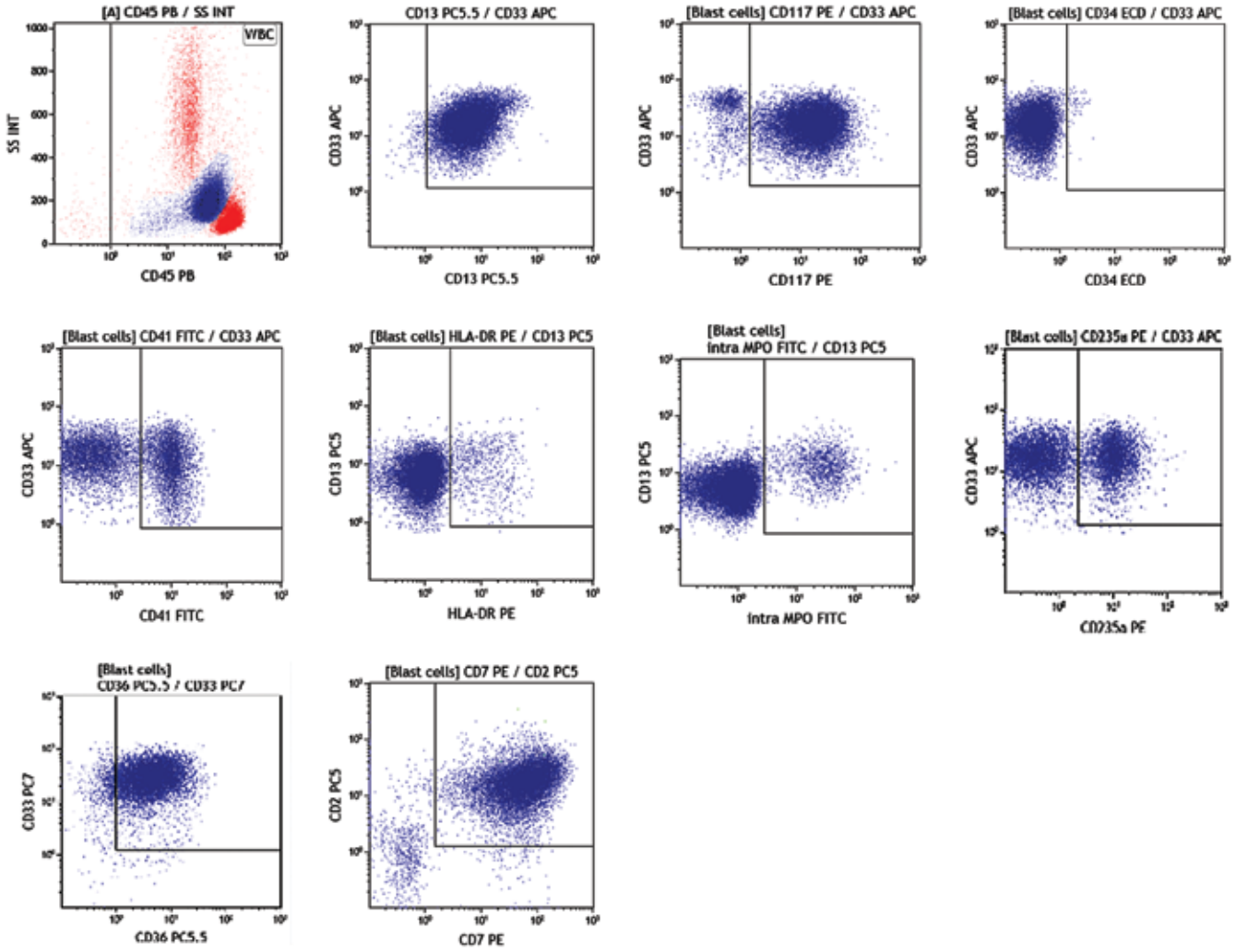

Рис. 4. *Скетограммы, полученные в результате иммунофенотипирования на проточном цитофлуориметре Navios 10/3 (Beckman Coulter, США) бластных клеток костного мозга пациентки К. (29.03.2021). Популяция бластных клеток выделена синим цветом, остальные клетки костного мозга – красным*

Fig. 4. *Sketograms obtained as a result of immunophenotyping on a Navios 10/3 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) of bone marrow blast cells of patient K. (29.03.2021). The population of blast cells is highlighted in blue, the rest of the bone marrow cells in red*

По результатам большинства исследований ключевым отличием данного варианта от других типов ОМЛ является экспрессия (мембранная и внутриклеточная) тромбоцитарных гликопротеинов CD41 и CD61 [12, 14]. Кроме этого, по данным ВОЗ, главный признак мегакариоцитарной природы опухолевых клеток – экспрессия одного или нескольких тромбоцитарных гликопротеинов (CD41, CD61, CD42b) наряду с экспрессией миелоидных (CD13, CD33) и эритроидных (CD36, GlyA) маркеров. Маркеры HLA-DR и CD34 при этом чаще отрицательны. Гранулоцитарные и лимфоидные маркеры также отрицательны, однако достаточно часто встречается аберрантная экспрессия CD7 [3]. Информация об экспрессии маркера CD45 при СД-ОМКЛ в классификации ВОЗ 2017 г. не отражена, однако есть данные, согласно которым бластные клетки при СД-ОМКЛ CD45-положительны [15, 16]. Кроме того, в работе М.Ю. Алексенко и соавт. показано, что при ОМКЛ в группе с CD45-положительными бластными клетками у пациентов с трисомией 21 обнаружена более низкая экспрессия мегакариоцитарных маркеров CD61, CD41 и маркера CD2, а также более высокий процент экспрессии CD7, CD13 и CD33, чем без трисомии 21 [16].

Согласно полученным нами результатам иммунофенотипирования, с учетом данных литературы профиль экспрессии бластными клетками тромбоцитарного гликопротеина CD41, миелоидных маркеров CD13, CD33, общелейкоцитарного антигена CD45, Т-клеточных маркеров CD7 и CD2, эритроидных маркеров CD36 и гликофорина А (GlyA или CD235a), а также отсутствие экспрессии CD34 и HLA-DR указывали на ОМКЛ. Особенностью данного случая было расположение опухолевой популяции в зоне моноцитов по шкале CD45/SSC, что не характерно для М7-варианта ОМЛ и согласуется с моноцитозом по данным ОАК (рис. 4).

Таким образом, по совокупности клинических данных и результатов всех проведенных нами исследований пациентке установлен диагноз: ОМЛ, М7-иммуновариант. Полученные данные были подтверждены результатами повторных исследований, проведенных 31.03.2021 в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При иммунофенотипировании костного мозга иммунофенотип опухолевой популяции $CD2^+/CD7^+/CD13^+/CD33^+/CD38^+/CD45^+/CD99^+$, что соответствует ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD7. При цитохимическом исследовании морфоцитохимические характеристики бластных клеток не позволяют исключить их мегакариоцитарную природу.

Заключение

Ключевую роль в постановке диагноза ОМКЛ у ребенка с СД с множественной сопутствующей патологией сыграла комплексная оценка клинических данных, результатов автоматического общеклинического анализа крови с детальной интерпретацией всего спектра параметров, а также морфологических и иммунофенотипических исследований костного мозга с применением расширенной панели моноклональных антител.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lorsbach R.B. Megakaryoblastic disorders in children. Am J Clin Pathol 2004;122(Suppl 1):S33–46. DOI: 10.1309/Y57UGTE36PGQ2NV6
2. Etiology of Acute Leukemias in Children. Ed.: J.M. Mejía-Aranguré. Springer International Publishing Switzerland, 2016.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
4. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985;103(3):460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460
5. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
6. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. Blood 2016;126(8):943–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859
7. Roy A., Roberts I., Norton A., Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. Br J Haematol 2009;147(1):3–12. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07789.x
8. Семенова Н.А. Особенности онкологических заболеваний у детей с синдромом Дауна. Синдром Дауна. XXI век 2013;(2):11. Semenova N.A. Features of oncological diseases in children with Down syndrome. Sindrom Dauna. XXI vek = Down Syndrome. XXI Century 2013;(2):11. (In Russ.).
9. Окороков А.Н. Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 4. Диагностика болезней крови. М.: Медицинская литература, 2001. 512 с. Okorokov A.N. Lymphomas (lymphocytomas) and lymphosarcomas. Diagnostics of diseases of internal organs. Vol. 4. Diagnostics of blood diseases. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2001. 512 p. (In Russ.).
10. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic. Orphanet Encyclopedia, 2004. S–S5.
11. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В. и др. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. Онкогематология 2018;13(1):73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82 Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V. et al. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(1):73–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82
12. Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9(10):1783–6.
13. Писова Д.Г. Морфологические и цитохимические исследования клеток крови и костного мозга у здоровых детей и при острых лейкозах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1974. Papisova D.G. Morphological and cytochemical studies of blood cells and bone marrow in healthy children and in acute leukemia. Dis. ... candidate of medical sciences. Leningrad, 1974. (In Russ.).

14. Илларионова О.И., Горчакова М.В., Русанова Е.Б. и др. Конспект клинической цитометрии: острый мегакариобластный лейкоз. Клиническая лабораторная диагностика 2015;60(7):42–8. Illarionova O.I., Gorchakova M.V., Rusanova E.B. et al. Summary of clinical cytometry: acute megakaryoblastic leukemia. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2015;60(7):42–8. (In Russ.).
15. Karandikar N.J., Aquino D.B., McKenna R.W., Kroft S.H. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome. An immunophenotypic analysis. Am J Clin Pathol 2001;116(2):204–10. DOI: 10.1309/XREF-C9T2-6U0A-4EDT
16. Алексенко М.Ю., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю. и др. Иммунофенотипическая характеристика острого мегакариобластного лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(3):35–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40 Alexenko M.Yu., Illarionova O.I., Verzhbitskaya N.Yu. et al. Immunophenotypic characterization of acute megakaryoblastic leukaemia in children. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(3):35–40. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40

Вклад авторов
Н.К. Гуськова: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи;
О.Н. Селютина: выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Б. Лысенко: консультация по клиническому случаю, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;
Ю.Ю. Козель, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева: ведение пациента в клинике, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных;
М.А. Бараненкова: анализ данных, редактирование статьи, перевод на английский язык;
А.С. Ноздричева: сбор и обработка материала.

Authors' contributions
N.K. Guskova: study design development, laboratory research, systematization and analysis of the obtained data, article writing, final article approval;
O.N. Selyutina: laboratory research, systematization and analysis of the obtained data, review of publications on the article topic, article writing, article editing;
I.B. Lysenko: consultation on a clinical case, data interpretation and analysis, article editing;
Yu.Yu. Kozel, O.V. Kozyuk, V.V. Dmitrieva: patient management in the clinic, description of a clinical case, data interpretation and analysis;
M.A. Baranenkova: data analysis, article editing, translation into English;
A.S. Nozdricheva: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors
Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: https://orcid.org/0000-0002-4222-1579
О.Н. Селютина / O.N. Selyutina: https://orcid.org/0000-0001-6762-0835
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: https://orcid.org/0000-0003-4457-3815
Ю.Ю. Козель / Yu.Yu. Kozel: https://orcid.org/0000-0002-6681-3253
О.В. Козюк / O.V. Kozyuk: https://orcid.org/0000-0002-0676-7398
В.В. Дмитриева / V.V. Dmitrieva: https://orcid.org/0000-0002-2124-3218
А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: https://orcid.org/0000-0003-3336-9202

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

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 19.11.2022. **Принята к публикации:** 23.01.2023.
Article submitted: 19.11.2022. **Accepted for publication:** 23.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47

CC BY 4.0

Клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной (лимфомой Леннерта) и эндокардитом Леффлера

Ю.Е. Рябухина[1], О.Л. Тимофеева[1], А.А. Ахобеков[1], П.А. Зейналова[1, 2], Ф.М. Аббасбейли[1], Г.Ф. Аллахвердиева[1], А.Г. Жуков[1], В.В. Федотов[1, 3], Л.А. Шестакова[1]

[1]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;
[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
[3]ООО «ЮНИМ»; Россия, 121205 Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, 42с1 оф. 0.049 первое ядро

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина *gemonk.yur@mail.ru*

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) в большинстве наблюдений имеет агрессивное клиническое течение и характеризуется высокой частотой экстранодального поражения. Одним из признаков ПТКЛн, в частности лимфомы Леннерта, является эозинофилия. Независимо от механизма развития эозинофилии могут протекать с поражением сердца, приводя к эндомиокардиальному фиброзу, тромбообразованию желудочков и в конечной стадии – к рестриктивной кардиомиопатии, являющихся признаками эндокардита Леффлера (ЭЛ). Наличие ЭЛ усугубляет течение и прогноз ПТКЛн, ограничивая в первую очередь возможности противоопухолевой лекарственной терапии. Благодаря применению мультидисциплинарного подхода к ведению пациента с ПТКЛн и сопутствующим ЭЛ возможно диагностировать и своевременно начать проведение как специфической, так и кардиотропной терапии, улучшив в конечном итоге прогноз.
Представлено клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной ПТКЛн (лимфомой Леннерта) и ЭЛ.

Ключевые слова: периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, эндокардит Леффлера, мультидисциплинарный подход, лекарственная противоопухолевая терапия, кардиотропная терапия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Тимофеева О.Л., Ахобеков А.А. и др. Клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной (лимфомой Леннерта) и эндокардитом Леффлера. Онкогематология 2023;18(1):39–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47

Clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma unspecified (Lennert's lymphoma) and Loeffler's endocarditis

Yu.E. Ryabukhina[1], O.L. Timofeeva[1], A.A. Akhobekov[1], P.A. Zeynalova[1, 2], F.M. Abbasbeyli[1], G.F. Allakhverdieva[1], A.G. Zhukov[1], V.V. Fedotov[1, 3], L.A. Shestakova[1]

[1]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;
[3]UNIM LLC; 42c1 office 0.049 first core, Bolshoy Bulvar, Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia

Contacts: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina *gemonk.yur@mail.ru*

Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCLu) in most cases has an aggressive clinical course and is characterized by a high frequency of extranodal lesions. One of the manifestations of PTCLu, in particular Lennert's lymphoma, is eosinophilia. Regardless of the development mechanism, eosinophilia can be accompanied by heart damage, leading to endomyocardial fibrosis, ventricular thrombosis and, in the final stage, to restrictive cardiomyopathies, which are manifestations of Loeffler's endocarditis (LE). The presence of LE aggravates the course and prognosis of PTCLu, primarily limiting the possibilities of antitumor drug therapy. A multidisciplinary approach to managing a patient with PTCLu and concomitant LE makes it possible to diagnose and start both specific and cardiotropic therapy in a timely manner, ultimately improving the prognosis.
A clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed PTCLu (Lennert's lymphoma) and LE is presented.

Keywords: peripheral T-cell lymphoma unspecified, Loeffler's endocarditis, multidisciplinary approach, anticancer drug therapy, cardiotropic therapy

For citation: Ryabukhina Yu.E., Timofeeva O.L., Akhobekov A.A. et al. Clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma unspecified (Lennert's lymphoma) and Loeffler's endocarditis. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47

Введение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) представляет собой гетерогенную группу лимфом, морфологическим субстратом которых являются Т-лимфоциты, имеющие иммунофенотип зрелых Т-клеток. ПТКЛн, как правило, имеет агрессивное клиническое течение и на момент диагностики опухолевый процесс часто оказывается диссеминированным (вовлекаются костный мозг, кожа, подкожная клетчатка, легкие). По разным данным, 5-летняя общая выживаемость не превышает 30–35 % [1–3].

В одном из крупных исследований, проведенном D.D. Weisenburger и соавт., из 1000 пациентов с ПТКЛ 30 % составили больные ПТКЛн, из которых в 8 % случаев был диагностирован лимфоэпителиоидный вариант (лимфома Леннерта), отличавшийся от других ПТКЛн более длительной общей выживаемостью [2]. Однако, по данным других авторов, у пациентов с лимфомой Леннерта медиана общей выживаемости составляет не более 16 мес [4].

В ряде случаев при ПТКЛн опухолевые клетки могут продуцировать цитокины, стимулирующие пролиферацию нормальных эозинофилов. В периферической крови таких пациентов абсолютное количество эозинофильных лейкоцитов становится >0,45 × 10^9/л, что требует дифференциальной диагностики с реактивными и клональными эозинофилиями [5, 6].

Независимо от механизма развития эозинофилии могут протекать с поражением сердца, центральной нервной системы. Секретируемые эозинофилами вещества активируют тучные клетки, которые продуцируют цитокины, а те, в свою очередь, вызывают пролиферацию эозинофилов. Выделяемые тучными клетками биологически активные вещества, такие как гистамин, триптаза, приводят к фиброзу ткани (эндомиокардиальный фиброз, фиброз легких и др.), а содержимое гранул активированных эозинофилов, попадая в окружающие ткани, может способствовать развитию тромбозов, повреждению эндотелия и нервных окончаний [7, 8].

Эндомиокардиальный фиброз – одно из частых осложнений, возникающих у пациентов с эозинофилией независимо от ее этиологии. В одном из исследований P.C. Tai и соавт., выполняя биопсию сердца, в эндотелии коронарных сосудов и эндокарде обнаружили отложения эозинофильной пероксидазы [9], а при дальнейшем изучении было показано, что при этом происходит ингибирование протеина С и развивается эндокардиальный тромбоз [10].

Инфильтрация эндокарда и миокарда эозинофилами с последующим развитием эндомиокардиального фиброза, нарушением диастолической функции по рестриктивному типу и пристеночным тромбообразованием одного или обоих желудочков определяется как эндокардит Леффлера (ЭЛ) [11–13].

По сравнению с ранней стадией, когда клинические признаки ЭЛ могут отсутствовать, при дальнейшем прогрессировании заболевания развивается рестриктивная кардиомиопатия, проявляющаяся аритмиями и сердечной недостаточностью, определяя неблагоприятный прогноз.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом, современные программы лекарственной терапии ПТКЛн основаны на использовании препаратов антрациклинового ряда в комбинации с винкаалкалоидами, алкилирующими агентами, ингибиторами топоизомераз и кортикостероидами (режимы CHOEP-14(21), CHOP-14(21)) [14, 15]. Однако, несмотря на применение данных режимов лекарственной противоопухолевой терапии, частота достижения полной ремиссии и 5-летняя общая выживаемость остаются низкими и составляют, по разным данным, 50–60 и 30–40 % соответственно [2, 16, 17]. Использование высокоинтенсивных режимов химиотерапии не показало значимых преимуществ по сравнению с режимами на основе антрациклинов [18].

Наличие у больного ПТКЛн сопутствующей кардиальной патологии предполагает вероятность возникновения осложнений при проведении терапии, включающей антрациклины (доксорубицин) и алкилирующие агенты (циклофосфан), или полностью исключает возможность применения этих лекарственных препаратов.

Представляем клиническое наблюдение пациентки, у которой в процессе обследования по поводу ПТКЛн был диагностирован ЭЛ.

Мультидисциплинарный подход к ведению и наблюдению пациентки способствовал выполнению всей запланированной программы противоопухолевой лекарственной терапии (CHOP-21). Благодаря оптимальному выбору тактики лечения отмечено уменьшение проявлений ЭЛ согласно мониторингу инструментального обследования.

Клинический случай

Пациентка В., *44 лет, в июне 2021 г. на фоне стрессовой ситуации отметила появление кожного зуда,*

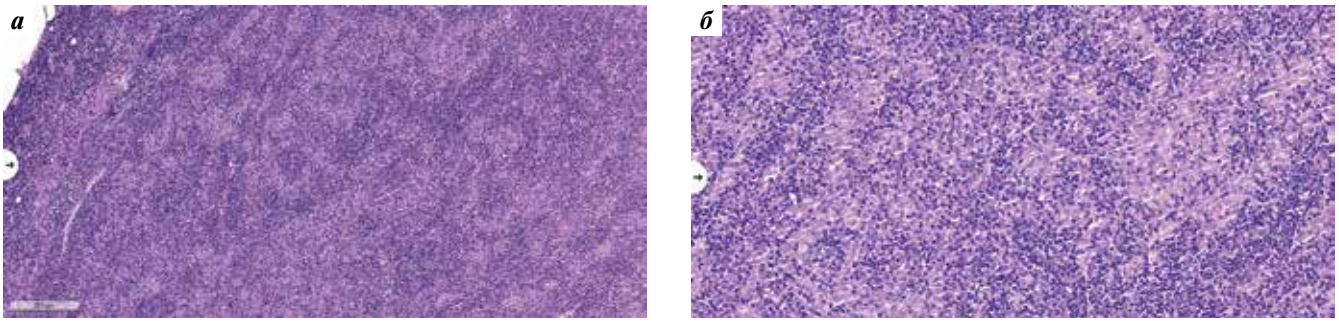

Рис. 1. *Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а – лимфатический узел с нарушенным строением за счет полиморфноклеточного инфильтрата из многочисленных эпителиоидных гистиоцитов, среди которых обнаруживаются лимфоидные клетки малого и среднего размеров (×100); б – лимфоциты с округлыми и полигональными ядрами, плазмоциты и отдельные эозинофильные гранулоциты с примесью крупных клеток с округлыми ядрами, наличием от одного до нескольких ядрышек, и единичных крупных клеток с многолопастными ядрами (×200)*

Fig. 1. *Histological examination of the lymph node (hematoxylin and eosin staining): a – a lymph node with a disturbed structure due to a polymorphocellular infiltrate of numerous epithelioid histiocytes, among which lymphoid cells of small and medium size are found (×100); б – lymphocytes with rounded and polygonal nuclei, plasma cells and some eosinophilic granulocytes with an admixture of large cells with rounded nuclei, the presence of one to several nucleoli, and single large cells with multilobed nuclei (×200)*

высыпаний на коже верхних и нижних конечностей. Стали беспокоить слабость, снижение массы тела, затем присоединилась одышка при физической нагрузке. Направлена к онкологу по месту постоянного проживания, проведено обследование.

В клиническом анализе крови: уровни гемоглобина 147 г/л, эритроцитов 4,9 × 10^{12}/л, тромбоцитов 270 × 10^{9}/л, лейкоцитов 6,43 × 10^{9}/л, эозинофилов 0,98 × 10^{9}/л (15 %), лимфоцитов 1,26 × 10^{9}/л (19 %), моноцитов 1 × 10^{9}/л (16 %).

При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение всех групп периферических, а также внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, размерами от 15 до 45 мм; увеличение селезенки (150 × 70 мм).

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ) (стандартизированный уровень накопления (standardized uptake value, SUV) пула крови 1,27; SUV печени 1,65) визуализируются измененные лимфатические узлы в шейно-надключичных областях с обеих сторон размером до 22 мм (SUV 6,49); внутригрудные – до 14 мм (SUV 4,98); аксиллярные, пекторальные, интрамаммарные – до 55 × 25 мм (SUV 8,23); внутрибрюшные – до 25 мм (SUV 4,53); подвздошные – до 26 мм (SUV 5,55); паховые лимфатические узлы с обеих сторон увеличены до 45 × 29 мм (SUV 8,23). Селезенка увеличена в размере (133 × 134 × 61 мм), структура однородная, очагов не выявлено.

В октябре 2021 г. пациентке была выполнена биопсия лимфатического узла в правой надключичной области. На основании проведенных гистологического (рис. 1) и иммуногистохимического (рис. 2) исследований диагностирована ПТКЛн, NOS, с выраженным эпителиоидным компонентом (по типу лимфомы Леннерта).

Результаты исследования клональных реаранжировок генов Т-клеточных рецепторов в лимфатическом узле подтвердили Т-клеточную клональность – выявлена моноклональность по генам γ-цепи Т-клеточного рецептора.

В декабре 2021 г. больная обратилась на консультацию к гематологу в Клинический госпиталь «Лапино». При осмотре обращает на себя внимание наличие множественных округлых пятен и узелков красного и синюшно-красного цвета, размерами от 5 до 10–15 мм, а также эритем, локализующихся в области верхних (предплечья) и нижних (голени) конечностей. Кожа в этих областях со следами расчесов (рис. 3).

В обеих надключичных областях пальпируются множественные увеличенные лимфатические узлы размером от 10 до 15 мм, в обеих подмышечных областях – до 20–30 мм, в паховых с обеих сторон – до 20 мм. Лимфатические узлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и с окружающей тканью. Селезенка увеличена, ее край пальпируется на 2 см из-под левой реберной дуги.

По результатам цитологического и гистологического исследований костного мозга убедительных данных о специфическом поражении не получено.

В целях исключения клонального характера эозинофилии, хронического миелопролиферативного заболевания, сопровождаемого гиперэозинофилией, костный мозг пациентки был направлен на молекулярно-цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ. Делеция/перестройки генов FIP1L1/CHIC2/PDGFRA (FIP1L1/CHIC2/PDGFRA (4q12) break/deletion), перестройки гена PDGFRB (PDGFRB (5q32) break), делеция/перестройка гена PDGFRA BA (4q12), перестройка гена FGFR1 (8p11) не обнаружены.

С учетом верифицированного диагноза ПТКЛн и предполагаемой терапии с включением антибиотиков антрациклинового ряда пациентке были выполнены электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ).

Результат ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 80 ударов в минуту, без отклонений.

Результат ЭхоКГ: фракция выброса 69 %; диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) по 1-му типу; признаки легочной гипертензии отсутствуют;

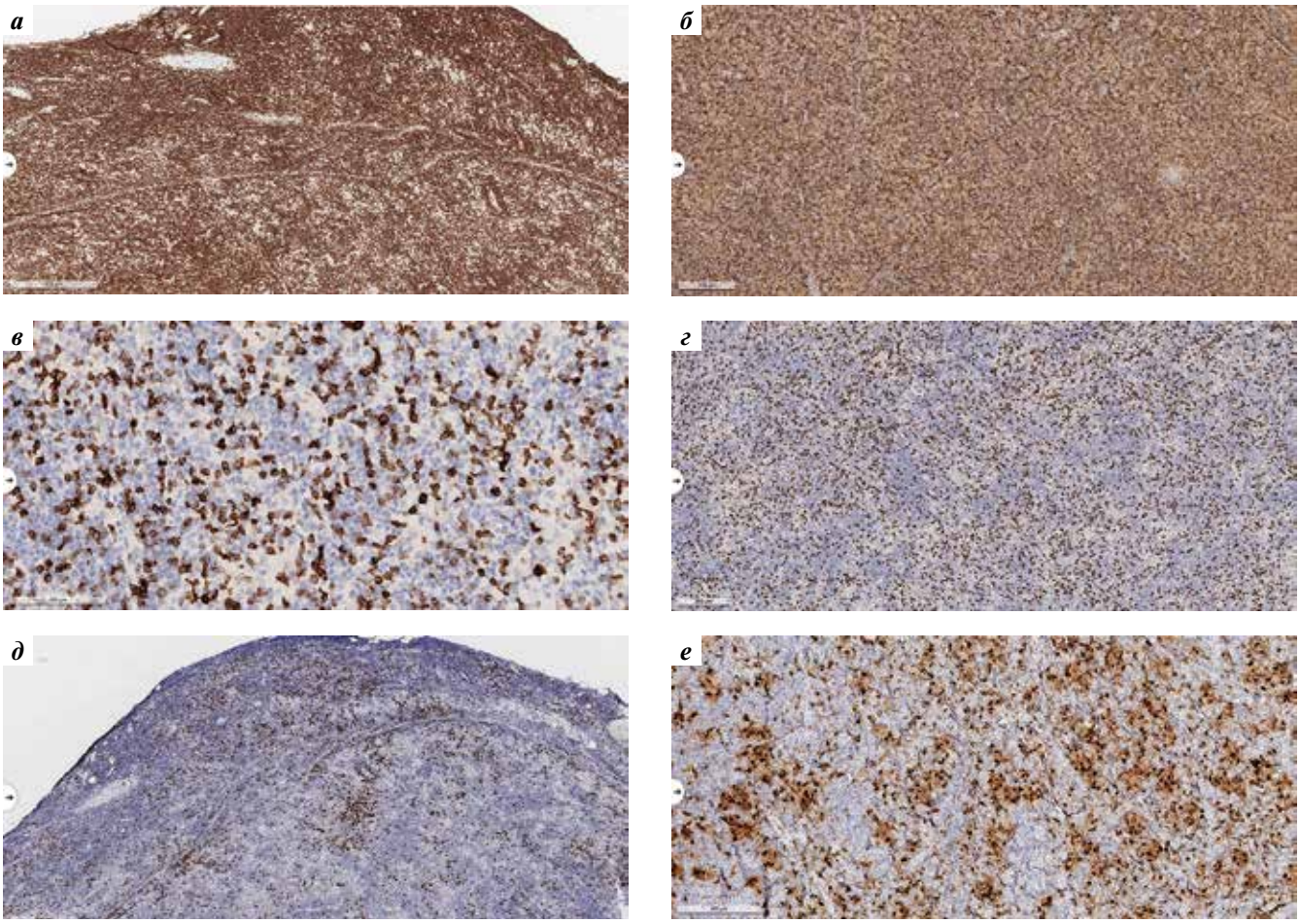

Рис. 2. *Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла (×10): а – CD3-диффузное выраженное мембранное окрашивание; б – CD4-диффузное выраженное мембранное окрашивание; в – CD7-отрицательная реакция в опухолевых клетках; г – CD8-отрицательная реакция в опухолевых клетках, кроме реактивных цитотоксических Т-лимфоцитов; д – CD20-отрицательная реакция в опухолевых клетках, кроме разрозненных В-лимфоцитов; е – CD68 выявляет многочисленные эпителиоидные гистиоциты*

Fig. 2. *Immunohistochemical examination of the lymph node (×10): а – CD3 diffuse intense membrane staining; б – CD4 diffuse intense membrane staining; в – CD7 negative in tumor cells; г – CD8 negative in tumor cells other than reactive cytotoxic T lymphocytes; д – CD20 negative in tumor cells other than scattered B lymphocytes; е – CD68 reveals numerous epithelioid histiocytes*

в проекции верхушки ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) определяется пристеночный тромбоз размером до 15 × 8 мм (рис. 4).

В связи с выявленными при ЭхоКГ изменениями пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. Диагностирован эндомиокардиальный фиброз с вовлечением ПЖ и ЛЖ (рис. 5) и формированием тромбоза верхушек ПЖ и ЛЖ (рис. 6).

В целях оценки повреждения сердечной мышцы выполнено исследование венозной крови на тропонин I (2,3 нг/мл при нормальном диапазоне значений от 0 до 15,5 нг/мл) и NT-proBNP (83,9 пг/мл при нормальном диапазоне значений от 0 до 100 пг/мл).

После завершения комплексного обследования данные больной были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематологов и кардиологов.

Установлен окончательный диагноз: ПТКЛн с выраженным эпителиоидным компонентом (по типу лимфомы Леннерта), с поражением шейно-надключичных, аксиллярных, интрамаммарных, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки, кожи, IVB стадия; гиперэозинофильный синдром; ЭЛ.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом, а также с учетом эпидемиологической обстановки (пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19) и ожидаемой индуцированной миелосупрессии при проведении терапии по программам CHOEP-14 и CHOP-14 больной в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» с января 2022 г. было начато лечение в режиме CHOP-21 (циклофосфан 750 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл возобновляется на 21-й день).

Терапию проводили на фоне оптимальной кардиопротективной (карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки внутрь, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки внутрь, аторвастатин

Рис. 3. *Внешний вид ног пациентки до лечения. Видны множественные округлые пятна и узелки красного и синюшно-красного цвета, эритемы*
Fig. 3. *Appearance of the patient's legs before treatment. Multiple rounded spots and nodules of red and bluish-red color, erythema are visible*

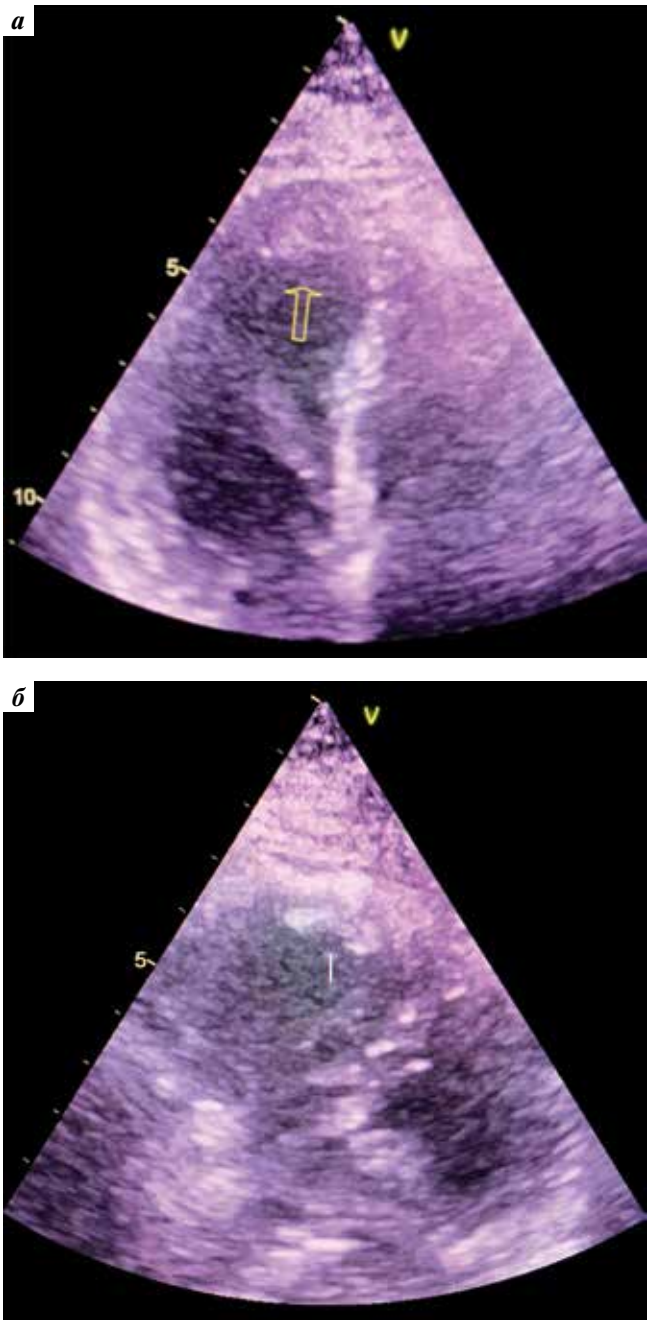

Рис. 4. *Эхокардиография: а – тромбоз верхушки левого желудочка; б – тромбоз верхушки правого желудочка*
Fig. 4. *Echocardiography: a – thrombosis of the left ventricle apex; б – thrombosis of the right ventricle apex*

20 мг 1 раз в сутки внутрь) и антикоагулянтной (ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки внутрь) терапии. Осуществляли тщательный мониторинг показателей высокочувствительного тропонина I, NT-proBNP. Кроме того, после каждого цикла лечения выполняли ЭКГ и ЭхоКГ.

С января 2022 г. по июнь 2022 г. больная получила 6 циклов в режиме CHOP-21. На фоне проводимого лечения самочувствие пациентки значительно улучшилось, кожный зуд полностью регрессировал после 1-го цикла, а после 2-го – перестали беспокоить слабость и одышка. Кожные высыпания на нижних конечностях уменьшились в количестве и размерах, стали менее интенсивного цвета (рис. 7).

Межцикловые интервалы между 1-м и 2-м, а также между 5-м и 6-м циклами были увеличены не более чем на 14 дней из-за развития новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, протекавшей во втором случае с вовлечением легочной ткани, не потребовавшей госпитализации в стационар.

По данным контрольных обследований, выполненных в целях оценки противоопухолевого эффекта, в клиническом анализе крови после 1-го цикла отмечено восстановление количества эозинофилов до нормальных значений, а при ультразвуковом исследовании после 2 циклов химиотерапии зафиксировано уменьшение в размерах всех выявленных ранее лимфатических узлов. Динамические показатели высокочувствительного тропонина I,

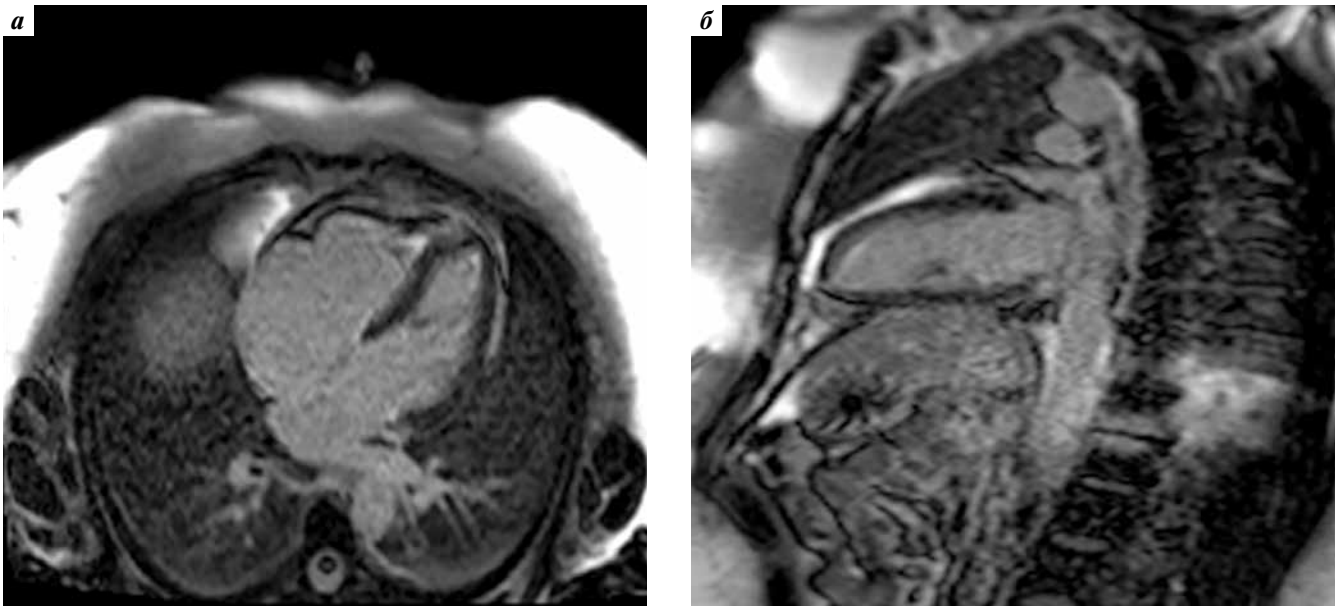

Рис. 5. *Магнитно-резонансная томография сердца: а – фиброз верхушки правого желудочка; б – фиброз верхушки левого желудочка*
Fig. 5. *Magnetic resonance imaging of the heart: a – fibrosis of the right ventricle apex; б – fibrosis of the left ventricle apex*

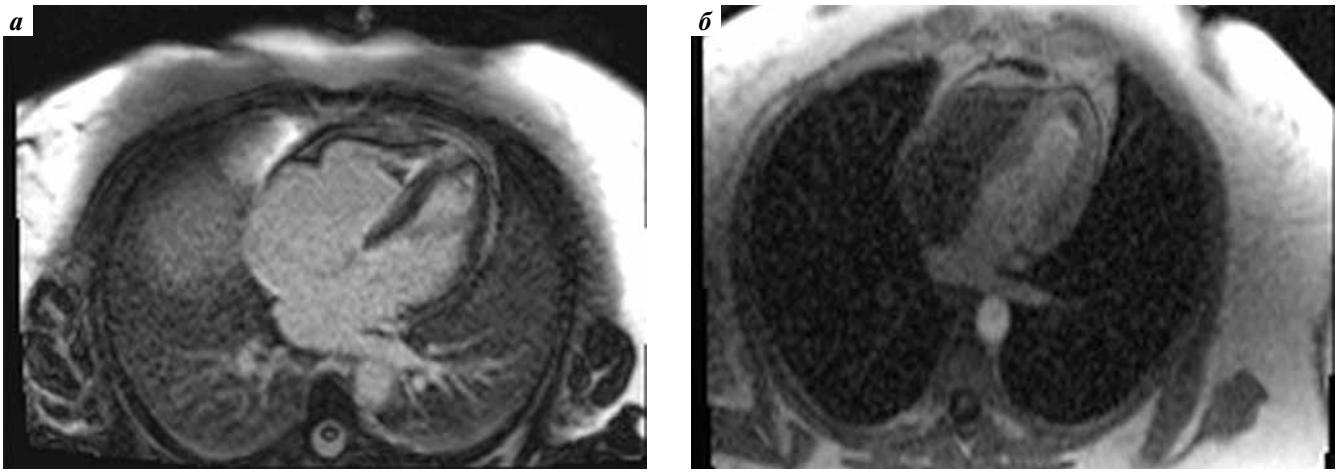

Рис. 6. *Магнитно-резонансная томография сердца: а – тромбоз верхушки правого желудочка; б – тромбоз верхушки левого желудочка*
Fig. 6. *Magnetic resonance imaging of the heart: a – thrombosis of the right ventricle apex; б – thrombosis of the left ventricle apex*

NT-proBNP, а также результаты ЭКГ и ЭхоКГ на протяжении всего курсового лечения оставались без отрицательной динамики. Клиническая картина сердечной недостаточности не развилась.

По данным ЭхоКГ, выполненной после 6-го цикла CHOP-21, отмечена удовлетворительная сократительная функция миокарда ЛЖ (фракция выброса 60 %), отсутствие диастолической дисфункции. Убедительных данных о тромбозе ЛЖ и ПЖ не получено.

По завершении всей запланированной программы противоопухолевой терапии больной была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, по результатам которой отмечены разнонаправленная динамика в виде уменьшения выявленных ранее лимфатических узлов в размерах и интенсивности метаболизма в них наряду с повышением уровня накопления радиофармацевтического препарата в отдельных лимфатических узлах, а также появление единичных уплотнений в мышцах и клетчатке боковой брюшной стенки – оценка 5 по шкале диагностики лимфом Deauville.

С учетом результатов проведенного обследования, свидетельствующих о недостаточном противоопухолевом эффекте, данные больной были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематологов, кардиологов и трансплантологов.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом пациентке была начата лекарственная противоопухолевая терапия 2-й линии (в режиме BeGeV, включающем бендамустин, гемцитабин, винорелбин) на фоне кардиопротективной и антикоагулянтной терапии в прежнем объеме.

Рис. 7. *Внешний вид ног пациентки после окончания программы лечения (6 циклов CHOP-21). Видны множественные округлые пятна и эритемы бледно-розовой окраски, менее интенсивные по сравнению с внешним видом в дебюте заболевания*

Fig. 7. *Appearance of the patient's legs after completion of treatment program (6 cycles of CHOP-21). Multiple rounded spots and erythema of pale pink color are visible, less intense compared to the appearance at the onset of the disease*

В настоящее время больная получает 2-й цикл в режиме BeGeV, после которого планируются повторная оценка эффекта лечения, выполнение МРТ сердца с последующим решением вопроса о проведении высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в одном из федеральных центров г. Москвы.

Обсуждение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная представляет собой группу зрелых Т-клеточных лимфом, отличается агрессивным клиническим течением и высокой частотой экстранодальных поражений. С учетом особенностей гистологического строения и иммунофенотипа опухолевых клеток из всей группы ПТКЛн отдельно выделяют лимфому Леннерта, характеризующуюся наличием многочисленных эпителиоидных гистиоцитов и проявляющуюся частым вовлечением кожи, мягких тканей, а также повышением количества эозинофилов в периферической крови. По разным данным, выживаемость пациентов с лимфомой Леннерта различается, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений [2].

Согласно имеющимся в настоящее время российским и международным клиническим рекомендациям основу индукционной терапии пациентов с ПТКЛн составляют антрациклинсодержащие режимы (CHOP, CHOEP). При недостаточном противоопухолевом ответе на лечение, развитии рецидива или при рефрактерном течении заболевания проводятся программы 2-й линии, предполагающие в случае достижения ремиссии выполнение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК [15, 19].

В ряде случаев у пациентов с ПТКЛн, протекающей с вовлечением кожи и эозинофилией, развивается ЭЛ, который является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений, ограничивая возможности противоопухолевой лекарственной терапии.

Выделяют 3 стадии развития ЭЛ: острое эндомиокардиальное воспаление, тромботическая стадия и фиброзная стадия. Последняя характеризуется вовлечением эндомиокарда, клапанов и сухожильных хорд, вызывая рестриктивную кардиомиопатию, проявляющуюся сердечной недостаточностью, аритмиями [20].

Наиболее частыми клиническими признаками ЭЛ в поздней стадии, как правило, являются одышка (в 60 % случаев), учащенное сердцебиение, боль в груди, кашель, утомляемость. У 38 % пациентов развивается застойная сердечная недостаточность. При этом чаще всего (в 42 % наблюдений) в процесс бывает вовлечен митральный клапан, реже – аортальный (в 4 %) [21].

В целях диагностики ЭЛ применяется ЭхоКГ, позволяющая выявить гипертрофию ЛЖ, утолщение эндомиокарда, апикальный тромбоз одного или обоих желудочков, поражение клапанов, диастолическую дисфункцию по рестриктивному типу.

Неспецифические признаки ЭЛ (такие как инверсия зубца Т, увеличение левого предсердия, гипертрофия ЛЖ, блокада ножек пучка Гиса) можно выявить на ЭКГ.

Новым диагностическим методом, используемым для оценки ЭЛ, в настоящее время является МРТ сердца с контрастированием. Исследование обладает большими чувствительностью и специфичностью при выявлении утолщения эндомиокарда и пристеночного тромба желудочков по сравнению с ЭхоКГ. МРТ сердца применяется для дифференциальной диагностики фиброза миокарда и воспаления на основе интенсивности отсроченного усиления [22].

Несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики ЭЛ по-прежнему остается эндомиокардиальная биопсия, ввиду необходимости инвазивного вмешательства

этот метод используется редко. В клинической практике предпочтение отдается МРТ сердца и ЭхоКГ.

В представленном нами наблюдении диагноз ЭЛ был верифицирован на основании проведенного комплексного обследования перед началом противоопухолевой лекарственной терапии. С учетом сохранной сократительной функции ЛЖ, а также отсутствия диастолической дисфункции обоих желудочков абсолютных противопоказаний к введению препаратов, обладающих кардиотоксичностью (доксорубицин, циклофосфан), не установлено. Выбор был сделан в пользу режима CHOP-21 в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, и предполагаемой длительной индуцированной миелосупрессией в случае использования программы CHOP-14 или CHOEP-14.

Согласно имеющимся рекомендациям лечение ЭЛ подразумевает проведение стандартной терапии сердечной недостаточности. Как правило, при ЭЛ показаний к профилактической антикоагулянтной терапии нет, однако, если желудочковый тромб диагностирован с помощью ЭхоКГ или МРТ сердца, антикоагулянтную терапию следует проводить. Применяют варфарин, пероральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины. Если у пациента имплантирован механический протез, препаратом выбора является варфарин.

Наша пациентка получала противоопухолевую лекарственную терапию (режим CHOP-21) с включением кардиотоксичных препаратов (циклофосфан, доксорубицин) на фоне оптимальной кардиопротективной и антикоагулянтной терапии под тщательным мониторингом показателей высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP. После каждого последующего цикла химиотерапии выполнялись ЭКГ и ЭхоКГ.

Благодаря мультидисциплинарному подходу к диагностике и ведению пациентки, установлению диагноза ЭЛ на II стадии (отсутствие признаков рестриктивной кардиомиопатии), положительному эффекту на фоне проводимого комплексного лечения, а также управляемому профилю токсичности используемых лекарственных противоопухолевых препаратов нами предполагается благоприятный прогноз. Такая тактика позволила пациентке вести социально активный образ жизни и продолжить лечение ПТКЛн без прогрессирования сопутствующего ЭЛ.

Заключение

Прогноз пациентов с ПТКЛн, отличающейся в большинстве случаев агрессивным течением и резистентностью к проводимой лекарственной противоопухолевой терапии 1-й линии, может усугубляться наличием сопутствующей кардиальной патологии, в частности ЭЛ. Благодаря применению мультидисциплинарного подхода возможно диагностировать и своевременно начать проведение как специфической, так и кардиотропной терапии. Такая тактика позволит избежать не только развития рестриктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности или других органных повреждений, вызванных эозинофилией, но и обеспечит возможность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. V. 2. Lyon: IARC, 2008. 439 p.
2. Weisenburger D.D., Savage K.J., Harris N.L. et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2011;117(12):3402–8. DOI: 10.1182/blood-2010-09-310342
3. Gallamini A., Stelitano C., Calvi R. et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103(7): 2474–9. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3080
4. Patsouris E., Engelhard M., Zwingers T., Lennert K. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma): clinical features derived from analysis of 108 cases. Br J Haematol 1993;84(2):346–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03079.x
5. Genereau T. Hypereosinophilic reactions in cancer. Rev Prat 2000;50(6):612–5.
6. Dombret H. Chronic hypereosinophilia and hematologic malignancies. Rev Prat 2000;50(6):627–9.
7. Ackerman S.J., Bochner B.S. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27(3):357–75. DOI: 10.1016/j.iac.2007.07.004
8. Klion A.D., Noel P., Akin C. et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. Blood 2003;101(12):4660–6. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0006
9. Tai P.C., Ackerman S.J., Spry C.J. et al. Deposits of eosinophil granule protein in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. Lancet 1987;1(8534):643–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90412-0
10. Slungaard A., Vercellotti G.M., Tran T. et al. Eosinophilic cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. J Clin Invest 1993;91(4):1721–30. DOI: 10.1172/JCI116382
11. Gao M., Zhang W., Zhao W. et al. Loeffler endocarditis as a rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: a case report and review of literature. Medicine (Baltimore) 2018;97(11):e 0079. DOI: 10.1097/MD.0000000000010079
12. Doyen D., Buscot M., Eker A., Dellamonica J. Endomyocardial fibrosis complicating primary hypereosinophilic syndrome. Intensive Care Med 2018;44(12):2294–5. DOI: 10.1007/s00134-018-5300-z
13. Hayashi S., Isobe M., Okubo Y. et al. Improvement of eosinophilic heart disease after steroid therapy: successful demonstration by endomyocardial biopsied specimens. Heart Vessels 1999;14(2): 104–8. DOI: 10.1007/BF02481750
14. D'Amore F., Gaulard P., Trümper L. et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(suppl 5):v108–15. DOI: 10.1093/annonc/mdv201

15. Нодальные Т-клеточные лимфомы. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 98–105.
Nodal T-cell lymphomas. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddybnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. Pp. 98–105. (In Russ.).
16. Lee Y., Uhm J.E., Lee H.Y. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with "peripheral T-cell lymphoma, unspecified". Ann Hematol 2009;88(2):111–9. DOI: 10.1007/s00277-008-0544-2
17. Kojima H., Hasegawa Y., Suzukawa K. et al. Clinicopathological features and prognostic factors of Japanese patients with "peripheral T-cell lymphoma, unspecified" diagnosed according to the WHO classification. Leuk Res 2004;28(12):1287–92. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.04.016
18. Savage K.J., Chhanabhai M., Gascoyne R.D., Connors J.M. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol 2004;15(10):1467–75. DOI: 10.1093/annonc/mdh392
19. NCCN Guidelines. Version 2.2022. Peripheral T-Cell Lymphomas.
20. Скрябина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Леффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(4):823–8.
Skryabina E.N., Safonova V.N., Agareva T.A. A rare case of Loeffler endocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific Medical Journal 2017;13(4):823–8. (In Russ.).
21. Alam A., Thampi S., Saba S.G., Jermyn R. Loeffler endocarditis: a unique presentation of right-sided heart failure due to eosinophil-induced endomyocardial fibrosis. Clin Med Insights Case Rep 2017;10:1179547617723643. DOI: 10.1177/1179547617723643
22. Allderdice C., Marcu C., Kabirdas D. Intracardiac thrombus in leukemia: role of cardiac magnetic resonance imaging in eosinophilic myocarditis. CASE (Phila) 2018;2(3):114–7. DOI: 10.1016/j.case.2017.12.003

Вклад авторов
Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение за пациенткой;
А.А. Ахобеков: диагностика, назначение лекарственной терапии, наблюдение за пациенткой, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
Г.Ф. Аллахвердиева: диагностика, экспертная оценка данных;
А.Г. Жуков, В.В. Федотов, Л.А. Шестакова: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.
Authors' contributions
Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, review of publications of the article topic, article writing;
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analysis of data obtained, patient monitoring;
A.A. Akhobekov: diagnostics, drug therapy prescription, patient monitoring, article writing, scientific article editing;
P.A. Zeynalova: research design development, scientific article editing, scientific consulting;
G.F. Allakhverdieva: diagnostics, peer review of data;
A.G. Zhukov, V.V. Fedotov, L.A. Shestakova: diagnostics, peer review of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: https://orcid.org/0000-0001-8443-8816
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: https://orcid.org/0000-0002-6229-7300
А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: https://orcid.org/0000-0002-6395-5790
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: https://orcid.org/0000-0002-2359-0547
Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: https://orcid.org/0000-0001-5910-5892
В.В. Федотов / V.V. Fedotov: https://orcid.org/0000-0002-9447-3292
Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: https://orcid.org/0000-0002-5298-8124

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 her data.

Статья поступила: 16.11.2022. **Принята к публикации:** 25.01.2023.
Article submitted: 16.11.2022. **Accepted for publication:** 25.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56

CC BY 4.0

Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами

Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Елизавета Андреевна Мамаева *mamaeva.e@blood.ru*

Введение. Множественная миелома (ММ) – плазмоклеточная злокачественная опухоль, которая может протекать с формированием костных плазмоцитом. Костная плазмоцитома представляет собой опухолевый пролиферат, развивающийся в костномозговой полости, который может разрушать корковый слой кости с выходом опухоли в окружающие ткани. Гипотетически биологические особенности опухолевого субстрата могут влиять на клиническое течение ММ.

Цель исследования – сопоставить клинико-лабораторные параметры впервые диагностированной ММ в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 40 пациентов с впервые выявленной ММ в возрасте от 24 до 63 лет. У 21 пациента выявлены костные плазмоцитомы. У других 19 больных ММ протекала без формирования плазмоцитом. В качестве индукционной терапии всем пациентам проводилось лечение бортезомибсодержащими схемами, у 10 пациентов терапевтические схемы кроме бортезомиба включали иммуномодуляторы. Трансплантационный этап лечения проведен 34 пациентам.

Результаты. При сравнении лабораторных показателей в дебюте ММ у пациентов с костными плазмоцитомами отмечены менее выраженное поражение костного мозга, более высокая концентрация гемоглобина и малая секреция парапротеина. При сравнении клинических параметров ММ оказалось, что частота достижения значимого противоопухолевого ответа после индукции достоверно ниже у пациентов с костными плазмоцитомами: 28,6 % против 68,4 % (p = 0,038). Выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволило углубить противоопухолевый ответ в группе пациентов с костными плазмоцитомами: на +100-й день ауто-ТГСК значимый противоопухолевый ответ документирован уже у 52,6 % пациентов. Для достоверной оценки противоопухолевого ответа у больных с костными плазмоцитомами важно учитывать размеры костной плазмоцитомы в динамике. При оценке ответа только по данным иммунохимического исследования частота достижения значимого противоопухолевого ответа завышена, что не является адекватным отражением клинической ситуации.

Заключение. ММ, протекающая с костными плазмоцитомами, в своем течении демонстрирует ряд клинико-лабораторных особенностей. Ауто-ТГСК является высокоэффективным методом лечения данной когорты больных. Оценка ответа у больных с костными плазмоцитомами только по данным иммунохимического исследования недостаточна и может служить причиной выбора неверной терапевтической тактики.

Ключевые слова: множественная миелома, костная плазмоцитома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, противоопухолевый ответ

Для цитирования: Мамаева Е.А., Соловьева М.В., Соловьев М.В. и др. Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами. Онкогематология 2023;18(1):48–56. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56

Clinical features of multiple myeloma with bone plasmacytomas

E.A. Mamaeva, M.V. Soloveva, M.V. Solovev, A.M. Kovrigina, T.P. Danilina, L.P. Mendeleeva

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

Contacts: Elizaveta Andreevna Mamaeva *mamaeva.e@blood.ru*

Background. Multiple myeloma (MM) is a plasma cell tumour, which could be followed by formation of bone plasmacytomas. Bone plasmacytoma is plasma cells proliferate, developed in a medullar cavity, which could destroy cortical layer of a bone and escape to the surrounding tissues. Biological characteristics of tumour substrate hypothetically could influence the clinical course of MM.

Aim. To compare clinical and laboratory parameters of newly diagnosed MM depending on the presence or absence of bone plasmacytomas.

Materials and methods. A retrospective study included 40 patients with newly diagnosed MM aged from 24 to 63 years. 21 patients are diagnosed with bone plasmacytomas. In another 19 patients MM proceeded without plasmacytomas. As an induction therapy all patients were treated with bortezomib-containing regimens. 10 patients were also received immunomodulatory drugs. 34 patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Results. When comparing laboratory parameters at the onset of MM, patients with bone plasmacytomas showed minor lesion of bone marrow, higher haemoglobin concentration and low paraprotein secretion. When comparing MM clinical parameters it turned out that the frequency of achieving a significant antitumor response after induction therapy was reliably lower in patients with bone plasmacytomas: 28.6 % *versus* 68.4 % (p = 0.038). Auto-HSCT made it possible to deepen the antitumor response in group of patients with bone plasmacytomas. On +100 day auto-HSCT significant antitumor response was registered in 52.6 % of patients. For correct assessment of antitumor response the dynamics of plasmacytoma measurements is very important. When using only the data of immunochemical analysis for response assessment, the frequency of achieving a significant antitumor response is overestimated, this is not an adequate reflection of clinical situation.

Conclusion. MM with bone plasmacytomas has some clinical and laboratory features. Auto-HSCT is highly efficient method of treatment of this patient cohort. Assessment of antitumor response in patients with bone plasmacytomas only by the data of immunochemical analysis is insufficient and may serve as a reason for choosing the wrong therapeutical tactics.

Keywords: multiple myeloma, bone plasmacytoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunochemical analysis of blood serum and urine, antitumor response

For citation: Mamaeva E.A., Soloveva M.V., Solovev M.V. et al. Clinical features of multiple myeloma with bone plasmacytomas. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56

Введение

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Симптоматическая ММ диагностируется при обнаружении 10 % и более плазматических клеток в костном мозге и/или при наличии гистологически верифицированной плазмоцитомы, а также клинических проявлений заболевания – симптомокомплекса CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone leisons; гиперкальциемия, повреждение почек, анемия, поражение костей) и маркеров активности опухоли.

Множественная миелома может протекать с формированием костных плазмоцитом, которые возникают в результате образования опухолевого пролиферата сначала в костномозговой полости, в последующем могут происходить разрушение коркового слоя кости и выход опухоли за пределы кости в окружающие ткани. Одна из первых попыток определить стадии опухолевого роста при ММ была предпринята американскими исследователями M.W. Pasmantier и H.A. Azar в 1969 г. Если опухолевые массы не выходили за пределы кости, устанавливалась I стадия. В случае распространения опухолевого пролиферата за пределы разрушенной кости диагностировалась II стадия. Выявление опухолевых масс в органах и тканях, анатомически удаленных от кости, свидетельствовало о III стадии ММ [1].

Частота встречаемости костных плазмоцитом в дебюте заболевания варьирует от 7 до 32,5 %, по данным разных авторов [2, 3]. В НМИЦ гематологии с февраля 2014 г. применяется низкодозная компьютерная томография (КТ) костей скелета для оценки распространенности остеодеструктивного процесса. Среди 188 пациентов с ММ в дебюте заболевания в 83,5 % случаев выявлены очаги деструкции костной ткани, в 49,6 % – костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя кости и выходом опухоли за пределы кости [4]. Итальянские авторы включили в исследование 318 пациентов, которым при диагностике парапротеинемического гемобластоза была выполнена низкодозная КТ костей скелета. У 10 % больных выявили костные плазмоцитомы с выходом опухолевого пролиферата за пределы кости [5].

Множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмоцитом, показывает ряд клинико-лабораторных особенностей. В частности, было замечено, что у пациентов с ММ и костными плазмоцитомами часто выявляется минимальное поражение костного мозга. У 38 % больных ММ с костными плазмоцитомами при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптатов костного мозга определялись малочисленные плазматические клетки [6]. В исследовании E. Katodritou и соавт. доля плазматических клеток в пунктате костного мозга составила 14 %, в то время как среди пациентов без костных плазмоцитом в костном мозге обнаруживалось в среднем 63 % плазматических клеток [7]. В критериях диагноза ММ, опубликованных Международной группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) в 2014 г., установлено пороговое значение плазматических клеток в костном мозге для верификации диагноза – 10 %, однако авторы уточняют, что при множественных костных плазмоцитомах поражение костного мозга может быть неоднородным [8]. У некоторых больных этой категории выявляется менее 10 % плазматических клеток в миелограмме. В таком случае требуется дообследование – биопсия новообразования, трепанобиопсия

костного мозга с проведением иммуногистохимического исследования, проточная цитометрия клеток костного мозга.

T. Rasmussen и соавт. в исследовании показали, что у 6 пациентов в опухолевых клетках парных образцов плазмоцитомы и костного мозга уникальные последовательности генов тяжелых цепей иммуноглобулинов были идентичны, что может свидетельствовать об общем клональном предшественнике [9]. Вследствие приобретения генетических поломок опухолевая клетка способна выжить в новых условиях. Это возможно благодаря уменьшению экспрессии молекул адгезии [10, 11], способности самостоятельно секретировать ростовые факторы и цитокины [12], активации неоангиогенеза [13], усилению миграции и разрушению внеклеточного матрикса [14]. Закономерно предположить, что биологические особенности опухоли влияют на клиническое течение ММ. В связи с этим представляется интересным изучение клинической картины заболевания у пациентов с костными плазмоцитомами в дебюте ММ.

Цель исследования – сопоставить клинико-лабораторные параметры впервые диагностированной ММ в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 40 пациентов с впервые выявленной ММ (13 мужчин, 27 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 56 лет), получавших лечение в НМИЦ гематологии в период с 2012 по 2020 г. Диагноз установлен в соответствии с критериями IMWG (2014) [8]. Всем пациентам в дебюте заболевания выполнены рутинные лабораторные исследования, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, цитологическое исследование костного мозга, низкодозная КТ костей скелета. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга выполнены 10 (48 %) пациентам с костными плазмоцитомами и 14 (74 %) больным без костных плазмоцитом.

У 21 пациента по данным низкодозной КТ костей скелета выявлены костные плазмоцитомы в различных костях скелета. Плазмоклеточная природа опухоли подтверждена гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата новообразования. У других 19 больных ММ протекала без формирования плазмоцитом.

У пациентов с костными плазмоцитомами в дебюте заболевания в среднем выявлялось 2 (1–6) плазмоцитомы в костях скелета. Костные плазмоцитомы локализовались в 13,5 % случаев в костях черепа, в 7,7 % – в длинных трубчатых костях, в 21,2 % – в грудине, лопатках и ребрах, в 28,8 % – в позвонках, в 28,8 % – в костях таза. Стоит отметить, что 2 пациентам с единственной костной плазмоцитомой при диагностике было выполнено полное оперативное удаление костного очага с последующей гистологической и иммуногистохимической верификацией природы опухолевого образования. Диагноз симптоматической ММ был подтвержден наличием симптомокомплекса CRAB и маркеров активности опухоли.

По Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) [15] I стадия заболевания была определена у 19 (47,5 %) больных, II – у 14 (35 %), III – у 7 (17,5 %). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) выполнено 21 (52,5 %) пациенту. Цитогенетические аберрации высокого риска выявлены у 9 (42,9 %) пациентов.

В качестве индукционной терапии всем пациентам проводили лечение бортезомибсодержащими схемами, у 10 (25 %) пациентов терапевтические схемы кроме бортезомиба включали иммуномодуляторы. Локальная лучевая терапия на область костных плазмоцитом в суммарной очаговой дозе от 36 до 44 Гр проведена 3 (7,5 %) пациентам.

Противоопухолевый ответ на терапию оценивали согласно Единым критериям ответа на терапию множественной миеломы, разработанным IMWG [16]. При оценке противоопухолевого ответа в группе пациентов с костными плазмоцитомами помимо иммунохимического анализа и исследований костного мозга обязательно оценивали размеры костных плазмоцитом с помощью КТ анатомической зоны, где визуализировалась костная плазмоцитома в дебюте заболевания.

Трансплантационный этап лечения проведен 34 пациентам, из них одиночная трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) выполнена 22 (65 %) пациентам, тандемная ауто-ТГСК – 12 (35 %).

Консолидирующая терапия (2 курса VRD (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон)) проведена 2 пациентам, локальная лучевая терапия на область резидуальных образований – 3 пациентам. Поддерживающая терапия проводилась 15 (44 %) больным: 3 – бортезомибом, 12 – леналидомидом.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета Statistica 10, непараметрических критериев: χ^2 для качественных переменных и U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных. Данные представлены как медиана (95 % доверительный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным при $p < 0,05$.

Результаты

На момент проведения анализа (январь 2022 г.) живы 37 (92,5 %) пациентов. От прогрессии ММ погибли 3 пациента (2 пациента с костными плазмоцитомами, 1 пациент без плазмоцитом). Медиана времени наблюдения в группе пациентов с костными плазмоцитомами составила 29 (5,7–115,6) мес, в группе пациентов без костных плазмоцитом – 19,2 (4,3–40,5) мес.

Таблица 1. *Сравнение лабораторных показателей в дебюте множественной миеломы в зависимости от наличия костных плазмоцитом*

Table 1. *Comparison of laboratory parameters in newly diagnosed multiple myeloma depending on the presence of bone plasmacytomas*

Показатель Parameter	Наличие костных плазмоцитом (n = 21) Presence of bone plasmacytomas (n = 21)	Отсутствие костных плазмоцитом (n = 19) Absence of bone plasmacytomas (n = 19)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	57 (24–63)	55 (36–63)	0,780
Процент плазматических клеток в пунктате костного мозга (диапазон) % of plasma cells in bone marrow aspirate (range)	11,0 (4,2–23,9)	32,8 (24,1–44,9)	0,001
Частота низкого (<10 %) содержания плазматических клеток в пунктате костного мозга, % Frequency of low (<10 %) percentage of plasma cells in bone marrow aspirate, %	47,6	10,5	0,001
Частота наличия опухолевого субстрата ММ в трепанобиоптатах костного мозга, % Frequency of MM tumor substrate presence in bone marrow trephine biopsy, %	50	100	0,006
Частота встречаемости малосекретирующей формы ММ (уровень парапротеина <10 г/л), % Frequency of MM low secreting form occurrence (paraprotein less than 10 g/L), %	28,6	0	0,020
Медиана секреции парапротеина (диапазон), г/л Median paraprotein secretion (range), g/L	13,6 (следовые значения–42,2) 13.6 (trace values–42.2)	38,9 (27,2–67,3)	0,001
Частота наличия остеодеструкций, % Frequency of osteolytic bone lesions, %	100	63,2	0,003
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	121 (108–134)	106 (94–113)	0,001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	85 (51–315)	69,1 (63–99)	0,075
β2-микроглобулин, мг/л β2-microglobulin, mg/L	3,02 (1,88–8,85)	3,65 (2,94–6,04)	0,430
Альбумин, г/л Albumen, g/L	40,0 (35,4–47,9)	37,9 (31,8–40,9)	0,510
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	325 (196–440)	233 (204–345)	0,360
Тип секретируемого парапротеина, %: Type of secreted paraprotein, %: G A только свободные легкие цепи only free light chains	 52,4 28,6 19	 63,2 21,1 15,7	 0,491 0,583 0,787
Стадия по системе ISS, n (%): Stage by ISS system, n (%): I II III	 12 (57,1) 6 (28,6) 3 (14,3)	 7 (36,8) 8 (42,1) 4 (21,1)	0,439
Цитогенетическое исследование (метод FISH), n (%) Cytogenetic study (FISH method), n (%)	7 (33,4)	14 (73,7)	0,014
Цитогенетические аберрации высокого риска, n (%) High-risk cytogenetic aberrations, n (%)	3 (42,9)	6 (42,9)	1,000

Примечание. *ММ – множественная миелома; ISS – Международная система стадирования; FISH – флуоресцентная гибридизация in situ.*

Note. *MM – multiple myeloma; ISS – International Staging System; FISH – fluorescence in situ hybridization.*

В табл. 1 представлено сопоставление некоторых клинико-лабораторных параметров заболевания в зависимости от наличия костной плазмоцитомы.

У пациентов с костными плазмоцитомами отмечено менее выраженное поражение костного мозга: 11 % против 33 % плазматических клеток в миелограмме (p = 0,001), при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптата костного мозга в 50 % случаев опухолевое поражение не выявлено (p = 0,006). Среди пациентов с костными плазмоцитомами, у которых в трепанобиоптате костного мозга не выявлялось опухолевое поражение, доля плазматических клеток при цитологическом исследовании составила от 0,8 до 3,6 %. Стоит обратить внимание на тот факт, что у 48 % пациентов с костными плазмоцитомами содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга не превышало 10 %, в то время как среди пациентов без плазмоцитом малое количество плазматических клеток в костном мозге отмечено лишь в 10 % случаев (p = 0,001). Возможно, выявленные различия обусловлены неравномерным распределением плазматических клеток в костном

мозге и их очаговым расположением в костномозговых полостях.

У больных с костными плазмоцитомами концентрация гемоглобина оказалась выше таковой у больных без костных плазмоцитом, вероятно ввиду менее выраженной инфильтрации костного мозга (121 г/л против 106 г/л; $p = 0{,}001$). В когорте больных с костными плазмоцитомами в 28,6 % случаев встречалась малосекретирующая форма ММ (секреция парапротеина менее 10 г/л), в то время как среди пациентов без костных плазмоцитом наблюдалась массивная секреция парапротеина ($p = 0{,}001$). Секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов с одинаковой частотой встречалась в обеих группах (19,1 % против 15,8 %; $p = 0{,}790$).

Таблица 2. *Сравнение частоты достижения противоопухолевого ответа в зависимости от наличия костных плазмоцитом у больных множественной миеломой*

Table 2. *Comparison of frequency of antitumor responce depending on the presence of bone plasmacytomas*

Противоопухолевый ответ Antitumor response	Наличие костных плазмоцитом (n = 21), n (%) Presence of bone plasmacytomas (n = 21), n (%)	Отсутствие костных плазмоцитом (n = 19), n (%) Absence of bone plasmacytomas (n = 19), n (%)	p
После индукционной терапии (n = 40) After induction therapy (n = 40)			
ПО + ОХЧО CR + VGPR	6 (28,6)	13 (68,4)	0,038
ЧО PR	11 (52,4)	6 (31,6)	0,044
Стабилизация Stable disease	2 (9,5)	0	–
Прогрессия Progression	2 (9,5)	0	–
На +100-й день ауто-ТГСК (n = 34) On +100 day after auto-HSCT (n = 34)			
сПО + ПО + ОХЧО sCR + CR + VGPR	10 (52,6)	14 (93,8)	0,020
ЧО PR	7 (36,8)	1 (6,2)	0,049
Стабилизация Stable disease	2 (10,6)	0	–

Примечание. *Здесь и в табл. 3: ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ; ЧО – частичный ответ; ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.*

Note. *Here and in table 3: CR – complete response; sCR – strong complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.*

По данным инструментальных методов у 36,8 % больных без костных плазмоцитом визуализировался только диффузный остеопороз костей скелета без наличия остеодеструкций. У других 63,2 % больных были выявлены лишь мелкие очаги остеодеструкций в костях скелета.

По окончании индукционного этапа полный ответ (ПО) достигнут у 5 (12,5 %) пациентов, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 14 (35 %), частичный ответ (ЧО) – у 17 (42,5 %), стабилизация – у 2 (5 %), прогрессирование заболевания – у 2 (5 %).

На +100-й день ауто-ТГСК противоопухолевый ответ был оценен как строгий ПО у 7 (20,6 %) пациентов, ПО – у 7 (20,6 %), ОХЧО – у 10 (29,4 %), ЧО – у 8 (24,0 %), стабилизация – у 2 (5,4 %).

В табл. 2 приведено сравнение клинических параметров заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитом у пациентов с ММ.

Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПО и ОХЧО) после индукции достоверно ниже среди пациентов с костными плазмоцитомами: 28,6 % против 68,4 % ($p = 0{,}038$). Выполнение ауто-ТГСК обеспечило возможность повышения частоты достижения глубокого противоопухолевого ответа в этой когорте больных. Так, при оценке ответа на +100-й день ауто-ТГСК значимый противоопухолевый ответ был документирован уже у 52,6 % пациентов с костными плазмоцитомами, что почти в 2 раза превысило показатель постиндукционного этапа.

Согласно критериям ответа на терапию, разработанным IMWG, обязательным пунктом оценки ответа является определение размеров костной плазмоцитомы в динамике. При использовании только лабораторных методов оценки противоопухолевого ответа высок риск получения ошибочных результатов. Так, после индукционной терапии по данным иммунохимического исследования у пациентов с костными плазмоцитомами по сравнению с когортой больных без плазмоцитом частота достижения ПО и ОХЧО достоверно не различалась (81,0 % против 68,4 %; $p = 0{,}99$). В табл. 3 приведено сопоставление противоопухолевого ответа у пациентов с костными плазмоцитомами в зависимости от включения в оценку ответа результатов КТ для уточнения размеров костных плазмоцитом.

При включении в оценку ответа результатов КТ конкретной анатомической области с определением динамики размеров опухоли в группе больных с костными плазмоцитомами истинная частота достижения значимого противоопухолевого ответа достоверно различается. При оценке результатов индукционной терапии с учетом размера костной плазмоцитомы частота достижения значимого противоопухолевого ответа снизилась почти в 4 раза (28,6 % против 81,0 %; $p = 0{,}004$), а после проведения высокодозной консолидации – в 2 раза (52,6 % против 100 %; $p = 0{,}003$). Среди 11 пациентов с костными плазмоцитомами, достигших ЧО после индукционного этапа, в 10 случаях иммунохимически моноклональная секреция не выявлялась

Таблица 3. *Сопоставление противоопухолевого ответа у больных множественной миеломой с костными плазмоцитомами в зависимости от оценки размеров костных плазмоцитом*

Table 3. *Matching of antitumoral responce in patients with multiple myeloma and bone plasmacytomas depending on the assessment of bone plasmacytomas*

Противоопухолевый ответ Antitumor response	По данным только иммунохимического исследования, *n* (%) According to the immunochemical analysis data only, *n* (%)	По данным иммунохимического исследования и компьютерной томографии, *n* (%) According to the data of immunochemical analysis and computed tomography, *n* (%)	*p*
После индукционной терапии (*n* = 21) After induction therapy (*n* = 21)			
ПО + ОХЧО CR + VGPR	17 (81,0)	6 (28,6)	0,004
ЧО PR	2 (9,5)	11 (52,4)	0,003
Стабилизация Stable disease	0	2 (9,5)	–
Прогрессия Progression	2 (9,5)	2 (9,5)	1,000
На +100-й день ауто-ТГСК (*n* = 19) On +100 day after auto-HSCT (*n* = 19)			
сПО + ПО + ОХЧО sCR + CR + VGPR	19 (100)	10 (52,6)	0,003
ЧО PR	0	7 (36,8)	0,012
Стабилизация Stable disease	0	2 (10,6)	–

либо регистрировалась в следовом количестве, однако размеры костной плазмоцитомы уменьшились лишь на 50–70 %. Таким образом, у больных с костными плазмоцитомами оценка противоопухолевого ответа только по данным иммунохимического исследования недостаточна и может служить причиной выбора неверной терапевтической тактики. Оценка динамики размеров костных плазмоцитом должна осуществляться тем же методом, что и при диагностике заболевания: при проведении низкодозной КТ костей скелета в дебюте заболевания целесообразно выполнение КТ анатомической области, где визуализировалась костная плазмоцитома, при проведении магнитно-резонансной томографии всего тела – магнитно-резонансной томографии конкретной области.

Обсуждение

В 1950-е годы впервые были описаны очаговые поражения при ММ [17], которые в последующем были разделены на связанные с костью (костная плазмоцитома) и несвязанные с костными структурами (экстрамедуллярная плазмоцитома) [1].

Позднее исследователи из клиники Мейо при изучении клинико-лабораторных параметров ММ среди пациентов моложе 40 лет заметили, что в этой когорте чаще встречались костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы, распространенный остеодеструктивный процесс, а у 32 % пациентов выявлялась секреция только свободных легких цепей иммуноглобулинов. Авторы сделали акцент на более высоких параметрах выживаемости молодых пациентов [18].

В работе S. Yohe и соавт. также было обращено внимание на пациентов с ММ моложе 30 лет. Среди них в 50 % случаев выявлялись костные плазмоцитомы с выходом опухолевого образования за пределы кости, а также экстрамедуллярное поражение. У 23 % больных отмечалась только секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов. Авторы подчеркнули, что среди молодых взрослых течение ММ отличается частым развитием плазмоцитом, редким развитием анемии и почечной недостаточности [19].

В настоящее время накопленные при изучении ММ данные позволяют выделить отдельную клиническую форму заболевания, основной чертой которой является наличие костных плазмоцитом. Греческие авторы в своих работах назвали эту клиническую форму «макроочаговая (макрофокальная)» [7, 20]. Этот термин отмечен в критериях IMWG, опубликованных в 2014 г. [8]. Четко очертить эту форму позволили следующие критерии: содержание плазматических клеток в костном мозге менее 20 % и наличие костных плазмоцитом, отсутствие анемии, гиперкальциемии и признаков почечного повреждения [7]. Примечательно, что макрофокальная форма была впервые описана при изучении ММ у молодых больных, средний возраст которых составил 61 год (против 67 лет при классическом течении ММ). Однако авторы отмечали, что эта форма ММ неспецифична только для молодых больных, поскольку встречается во всех возрастных группах. При макрофокальной форме ММ наблюдались более высокая концентрация гемоглобина, меньшие концентрация кальция и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), реже развивались почечная недостаточность и иммунопарез, достоверно реже диагностировались продвинутые стадии заболевания по системам ISS и R-ISS. Примечательно, что цитогенетические аномалии высокого риска встречались при этой форме в 2 раза реже. В исследовании E. Katodritou и соавт. отмечен тот факт, что у 14 % пациентов ранее была диагностирована солитарная костная плазмоцитома. В последующем, при трансформации в симптоматическую ММ у этих пациентов по-прежнему отсутствовало поражение костного мозга, однако появились новые костные плазмоцитомы [7].

В нашем исследовании 2 сравниваемые группы больных не различались достоверно по возрасту, типу

секретируемого парапротеина, частоте секреции только свободных легких цепей иммуноглобулинов и развития острого почечного повреждения, концентрации альбумина и β2-микроглобулина, активности ЛДГ и, соответственно, по частоте встречаемости развернутых стадий заболевания по системе ISS. Однако в подтверждение опубликованных данных среди пациентов с костными плазмоцитомами наблюдались менее выраженное поражение костного мозга и более высокая концентрация гемоглобина. Кроме этого, в нашем исследовании продемонстрировано, что у больных с костными плазмоцитомами чаще встречается малосекретирующая форма заболевания, а концентрация парапротеина достоверно ниже (13,6 г/л против 38,9 г/л; $p = 0,001$).

В масштабном исследовании M. Varettoni и соавт. из Павийского университета, в которое были включены 1003 пациента с ММ, оценено прогностическое значение костных и экстрамедуллярных плазмоцитом. При многофакторном анализе наличие костных и экстрамедуллярных плазмоцитом оказывало отрицательное влияние на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных. ВБП в группе пациентов с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами в дебюте заболевания была достоверно ниже, чем в группе больных без плазмоцитом: медиана составила 18 мес против 30 мес соответственно. При этом показатели ОВ достоверно не различались – 36 и 43 мес соответственно [2].

При дифференцированном изучении костных и экстрамедуллярных плазмоцитом было показано их различное влияние на течение ММ. Клиническое течение ММ при выявлении костных плазмоцитом в сравнении с экстрамедуллярным поражением отличает низкие концентрация кальция и активность ЛДГ в сыворотке крови, малая доля плазматических клеток в костном мозге и преобладание I–II стадий по системе ISS при диагностике заболевания. Прогноз заболевания благоприятен при выявлении костных плазмоцитом: ОВ пациентов с костными плазмоцитомами в 2 раза выше таковой у пациентов с экстрамедуллярными плазмоцитомами (медиана 54,8 мес против 27,8 мес) [21]. В исследовании турецких авторов показатели выживаемости пациентов с костными плазмоцитомами занимали промежуточное положение по сравнению с показателями пациентов без плазмоцитом и с экстрамедуллярными плазмоцитомами: 3-летняя ОВ составила 95 % в группе больных без плазмоцитом, 85 % среди пациентов с костными плазмоцитомами и 74 % среди больных с экстрамедуллярными плазмоцитомами. Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПО и ОХЧО) после выполнения ауто-ТГСК составила 92,9 % в группе больных без плазмоцитом, 86,4 % в группе больных с костными плазмоцитомами и 70,6 % в группе с экстрамедуллярными плазмоцитомами [22]. В нашем исследовании доля больных с костными плазмоцитомами, достигших после ауто-ТГСК значимого противоопухолевого ответа, была гораздо меньше (52,6 %), в то время как в группе больных без плазмоцитом доля достигших значимого ответа составила 93,8 %.

Стоит отметить, что благоприятное прогностическое влияние при выявлении костных плазмоцитом оказывает ауто-ТГСК. Применение трансплантационных методик позволяет достичь полной ремиссии в большем количестве случаев и значимо увеличить ВБП [23] и ОВ [20]. Показатели выживаемости молодых больных с костными плазмоцитомами были значимо выше по сравнению с таковыми молодых пациентов с поражением костного мозга при выполнении ауто-ТГСК: медиана ОВ в группе больных с множественными костными плазмоцитомами не была достигнута, в то время как в группе больных с инфильтрацией костного мозга медиана ОВ составила 68 мес [20]. В крупном исследовании E. Katodritou и соавт. среди пациентов с макрофокальной ММ была более высокая частота достижения ПО и ОХЧО, а показатели ВБП (медиана 46 мес) и ОВ (медиана 129 мес) были достоверно выше таковых при классической форме ММ. При многофакторном анализе благоприятное влияние оказывали выполнение ауто-ТГСК, индукционной терапии бортезомибсодержащими схемами, стандартный цитогенетический риск [7]. В нашей работе подтверждена положительная роль ауто-ТГСК в лечении больных с костными плазмоцитомами: применение высокодозного мелфалана позволило углубить противоопухолевый ответ преимущественно в группе больных с костными плазмоцитомами.

В исследовании EBMT в период с 2005 по 2014 г. 3744 пациентам с ММ была выполнена одиночная или тандемная ауто-ТГСК. У 14,5 % из них в дебюте заболевания были выявлены костные плазмоцитомы. По окончании трансплантационного этапа ПО документирован у 43,9 % больных без плазмоцитом и у 41,6 % больных с костными плазмоцитомами. Показатели 3-летней ОВ и ВБП в когорте больных с костными плазмоцитомами не отличались от таковых у пациентов без плазмоцитом. При сравнении эффективности одиночной и тандемной ауто-ТГСК у пациентов с костными плазмоцитомами 3-летняя ВБП (54,3 и 59,4 % соответственно) и ОВ (80,3 и 82,6 % соответственно) достоверно не различались [24].

Заключение

Множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмоцитом, характеризуется менее выраженным вовлечением костного мозга и, как следствие, более высокой концентрацией гемоглобина. Также по сравнению с больными ММ без костных плазмоцитом отмечаются низкая секреция парапротеина и более выраженный остеодеструктивный процесс. При оценке противоопухолевого ответа у больных с костными плазмоцитомами использование инструментальных методов позволяет определить

размеры остаточных образований и верно оценить статус заболевания. Ауто-ТГСК является эффективным методом терапии этой когорты больных и позволяет значимо углубить противоопухолевый ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pasmantier M.W., Azar H.A. Extraskeletal spread in multiple plasma cell myeloma: a review of 57 autopsied cases. Cancer 1969;23(1):167–74. DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<167::aid-cncr2820230122>3.0.co;2-0
2. Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329
3. Varga C., Xie W., Laubach J. et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. Br J Haematol 2015;169(6):843–50. DOI: 10.1111/bjh.13382
4. Костина И.Э., Гитис М.К., Менделеева Л.П. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования. Гематология и трансфузиология 2018;63(2):113–23. DOI: 10.25837/hat.2018.13..2..002
Kostina I.E., Gitis M.K., Mendeleeva L.P. et al. Computed tomography in the diagnosis and monitoring of bone lesions in multiple myeloma using low-dose and standard scanning protocols. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2018;63(2):113–23. (In Russ.). DOI: 10.25837/hat.2018.13..2..002
5. Mangiacavalli S., Pezzatti S., Rossini F. et al. Implemented myeloma management with whole-body low-dose CT scan: a real life experience. Leuk Lymphoma 2016;57(7):1539–45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1129535
6. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмоцитомой. Онкогематология 2018;13(2):73–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81
Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):73–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81
7. Katodritou E., Kastritis E., Gatt M. et al. Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: a study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group. Am J Hematol 2020;95(5):465–71. DOI: 10.1002/AJH.25755
8. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
9. Rasmussen T., Kuehl M., Lodahl M. et al. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. Blood 2005;105(1):317–23. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0833
10. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Экспрессия молекулы адгезии CD56 на опухолевых плазматических клетках в костном мозге как фактор прогноза при множественной миеломе. Клиническая онкогематология 2019;12(4):377–84. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384
Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Expression of adhesion molecule CD56 in tumor plasma cells in bone marrow as a prognostic factor in multiple myeloma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2019;12(4):377–84. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384
11. Vande Broek I., Vanderkerken K., Van Camp B., Van Riet I. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma. Clin Exp Metastasis 2008;25(4):325–34. DOI: 10.1007/s10585-007-9108-4
12. Mitsiades C.S., McMillin D.W., Klippel S. et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21(6):1007–34. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.08.007
13. Muchtar E., Dispenzieri A., Kumar S.K. et al. Second stem cell transplantation for relapsed refractory light chain (AL) amyloidosis. Transplant Cell Ther 2021;27(7):589.e1–6. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.03.031
14. Yang Y., MacLeod V., Bendre M. et al. Heparanase promotes the spontaneous metastasis of myeloma cells to bone. Blood 2005;105(3):1303–9. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2141
15. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
16. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
17. Churg J., Gordon A.J. Multiple myeloma; lesions of the extra-osseous hematopoietic system. Am J Clin Pathol 1950;20(10):934–45. DOI: 10.1093/ajcp/20.10.934
18. Bladé J., Kyle R.A., Greipp P.R. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996;93(2):345–51. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x
19. Yohe S., Luquette M., Lund T.C. et al. Plasma cell myeloma in children and young adults: a report of 4 cases from a single institution and a review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39(6):452–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000907
20. Dimopoulos M.A., Pouli A., Anagnostopoulos A. et al. Macrofocal multiple myeloma in young patients: a distinct entity with favorable prognosis. Leuk Lymphoma 2006;47(8):1553–6. DOI: 10.1080/10428190600647723
21. Batsukh K., Lee S.E., Min G.J. et al. Distinct clinical outcomes between paramedullary and extramedullary lesions in newly diagnosed multiple myeloma. Immune Netw 2017;17(4):250–60. DOI: 10.4110/IN.2017.17.4.250
22. Çiftçiler R., Göker H., Demiroğlu H. et al. Evaluation of the survival outcomes of multiple myeloma patients according to their plasmacytoma presentation at diagnosis. Turk J Haematol 2020;37(4):256–62. DOI: 10.4274/TJH.GALENOS.2019.2019.0061
23. Beksac M., Seval G.C., Kanellias N. et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. Haematologica 2020;105(1):201–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.219295
24. Gagelmann N., Eikema D.J., Iacobelli S. et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Haematologica 2018;103(5):890–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.178434

Вклад авторов
Е.А. Мамаева: обзор публикаций по теме статьи, набор больных в исследование, выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьева: набор больных в исследование, выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, мониторинг противоопухолевого ответа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;
М.В. Соловьев: выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, мониторинг противоопухолевого ответа;
А.М. Ковригина: разработка научной идеи и дизайна исследования, интерпретация результатов;
Т.П. Данилина: выполнение диагностических мероприятий у пациентов, включенных в исследование;
Л.П. Менделеева: разработка научной идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, утверждение статьи.
Authors' contributions
E.A. Mamaeva: review of publications on the article topic, patient recruiting, diagnostic and therapeutic manipulations in patients, analysis of obtained data, article writing;
M.V. Soloveva: patient recruiting, diagnostic and therapeutic manipulations in patients, antitumor response monitoring, analysis of obtained data, article editing;
M.V. Solovev: diagnostic and therapeutic manipulations in patients, antitumor response monitoring;
A.M. Kovrigina: concept and design development, interpretation of results;
T.P. Danilina: diagnostic manipulations in patients;
L.P. Mendeleeva: concept and design development, analysis of obtained data, article editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Мамаева / E.A. Mamaeva: https://orcid.org/0000-0002-6350-2847
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: https://orcid.org/0000-0003-4142-171X
М.В. Соловьев / M.V. Solovev: https://orcid.org/0000-0002-7944-6202
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: https://orcid.org/0000-0002-1082-8659
Т.П. Данилина / T.P. Danilina: https://orcid.org/0000-0001-8877-9458
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 этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 152 от 10.12.2020.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the ethical committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 152 dated 10.12.2020.

Статья поступила: 10.09.2022. **Принята к публикации:** 20.12.2022.
Article submitted: 10.09.2022. **Accepted for publication:** 20.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-57-62

CC BY 4.0

Плазмоклеточные дискразии: моноклональные гаммапатии, AL-амилоидоз, множественная миелома Клинические наблюдения

В.В. Черепанова, М.А. Курышева, С.В. Одинцова

ГБУЗ НО «Городская больница №33»; Россия, 603122 Нижний Новгород, пр-кт Ленина, 54

Контакты: Валентина Васильевна Черепанова *cherepanova.v@inbox.ru*

Настоящая работа выполнена в условиях реальной клинической практики. Представлены 2 клинических наблюдения, которые демонстрируют трудности дифференциальной диагностики моноклональных гаммапатий, множественной миеломы, ассоциированной с AL-амилоидозом и первичным AL-амилоидозом.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, моноклональная гаммапатия, множественная миелома, миелома Бенс-Джонса, свободные легкие κ-цепи, свободные легкие λ-цепи, поражение почек

Для цитирования: Черепанова В.В., Курышева М.А., Одинцова С.В. Плазмоклеточные дискразии: моноклональные гаммапатии, AL-амилоидоз, множественная миелома. Клинические наблюдения. Онкогематология 2023;18(1):57–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-57-62

Plasma cell dyscrasia: monoclonal gammopathies, AL-amyloidosis, multiple myeloma Clinical case study

V.V. Cherepanova, M.A. Kurysheva, S.V. Odintsova

Municipal Clinical Hospital No. 33; 54 Lenina Prospekt, Nizhniy Novgorod 603122, Russia

Contacts: Valentina Vasil'evna Cherepanova *cherepanova.v@inbox.ru*

This study was performed in real clinical practice settings. Our paper describes two case studies which show the difficulty of differential diagnosis of monoclonal gammopathies, multiple myeloma associated with AL-amyloidosis and primary AL-amyloidosis.

Keywords: AL-amyloidosis, monoclonal gammopathy, multiple myeloma, Bence-Jones myeloma, κ free light chains, λ free light chains, renal lesions

For citation: Cherepanova V.V., Kurysheva M.A., Odintsova S.V. Plasma cell dyscrasia: monoclonal gammopathies, AL-amyloidosis, multiple myeloma. Clinical case study. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-57-62

Введение

Плазмоклеточные дискразии (ПКД) представляют группу неопластических заболеваний, тесно связанных между собой, происходящих из общих предшественников в последовательности клеточных поколений В-лимфоцитов. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения к ПКД относятся как злокачественные (плазмоклеточная миелома, лимфоплазмоцитарная лимфома), так и незлокачественные (моноклональная гаммапатия неопределенного значения, первичный амилоидоз) заболевания [1]. Особую клиническую ситуацию представляет моноклональная гаммапатия неопределенного значения, сочетающаяся с поражением почек, – моноклональная гаммапатия ренального значения [2–4]. У 20 % больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения с течением времени развиваются очевидные лимфопролиферативные заболевания – множественная миелома (ММ), макроглобулинемия Вальденстрема, первичный AL-амилоидоз. Ранее применявшиеся методы диагностики не позволяли отличить пул свободных легких цепей (СЛЦ) от пула легких цепей, связанных с иммуноглобулинами, что резко снижало чувствительность этих исследований.

Для выявления олигосекреторной моноклональной гаммапатии в настоящее время совместно используются

электрофорез, иммунофиксация крови и суточной мочи и количественная оценка уровня СЛЦ в сыворотке методом Freelite [5, 6]. Благодаря появлению новых диагностических исследований впервые были сформулированы критерии нормальной продукции СЛЦ [2, 3, 7]. Все пациенты с ПКД и лимфопролиферативными заболеваниями входят в группу риска развития AL-амилоидоза [7, 8]. Основным критерием для установления диагноза AL-амилоидоза при ПКД является обнаружение амилоида в тканях с последующим его типированием. Диагноз первичного идиопатического AL-амилоидоза устанавливают методом исключения ММ или болезни Вальденстрема.

Клинический случай 1

Больная М., *68 лет, с 28 ноября по 21 декабря 2016 г. находилась в отделении нефрологии Городской больницы № 33 (Нижний Новгород) для решения вопроса о необходимости острого начала заместительной почечной терапии.*

Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия пациентка стала отмечать с лета 2016 г., когда начали беспокоить тошнота, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тянущая боль в области мочевого пузыря. С ноября 2016 г. прогрессировала слабость, появилась одышка. При плановой электрокардиографии зарегистрированы постинфарктные изменения, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. При подготовке к коронарографии выявлена уремия (уровни креатинина 477,5 мкмоль/л, мочевины 20,1 ммоль/л). Согласно предоставленной медицинской документации, в 2014 г. уровень креатинина крови составлял 89 мкмоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л. Известно о частых обострениях цистита, пациентка неоднократно получала лечение антибиотиками. В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 10 лет с максимальным артериальным давлением 160/95 мм рт. ст.

В стационаре пациентке проводили дифференциальную диагностику следующих заболеваний: ММ, паранеопластической нефропатии, амилоидоза. Выполнена биопсия слизистой оболочки прямой кишки с окраской конго красным на установление амилоидоза, в результате получено зеленое свечение в поляризованном свете, что свидетельствует о возможном AL-амилоидозе. В миелограмме от 07.12.2016 выявлено 3,6 % плазматических клеток.

Результат биохимического анализа крови (от 29.11.2016): уровни С-реактивного белка (СРБ) 4,4 мг/л, общего билирубина 6,55 мкмоль/л, фибриногена 4,4 г/л, аспартатаминотрансферазы 13,7 Ед/л, аланинаминотрансферазы 10,8 Ед/л, калия 5,32 ммоль/л, кальция 2,13 ммоль/л, фосфора 1,55 ммоль/л; pH 7,285; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 8 мл/мин/1,73 м^2. Результат клинического анализа крови (от 19.12.2016): уровни гемоглобина 95 г/л, эритроцитов 3,18 × 10^{12}/л, лейкоцитов 10,9 × 10^9/л, тромбоцитов 338 × 10^9/л, скорость оседания эритроцитов 50 мм/ч.

По результатам обследования пациентке был установлен диагноз: хроническая болезнь почек С5; хроническая почечная недостаточность стадии IIB; хронический пиелонефрит; гипертоническая болезнь III степени, риск 4; ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз; атеросклеротический кардиосклероз; хроническая сердечная недостаточность IIA (функциональный класс III по NYHA (New York Heart Association)); анемия хронических заболеваний легкой степени тяжести. Запланирована подготовка к гемодиализу. Заподозрен вторичный амилоидоз почек AA-типа (хронический очаг инфекции – пиелонефрит), стадии клинических проявлений, медленно прогрессирующее течение.

Пациентке было назначено лечение: омепразол, лозартан, моксонидин, аторвастатин, кетоаналоги аминокислот, гидрокарбонат натрия внутривенно, эритропоэтин.

Больная 26.01.2017 вновь была госпитализирована в отделение нефрологии по экстренным показаниям в связи с повышением уремических показателей крови (уровни креатинина 683 мкмоль/л, мочевины 19 ммоль/л, калия 4,81 ммоль/л, общего кальция 2,40 ммоль/л). С февраля 2017 г. пациентка получала заместительную почечную терапию (гемодиализ) в связи с гиперкреатинемией до 800 мкмоль/л, гиперкалиемией, нарастающей гипергидратацией.

В удовлетворительном состоянии пациентка выписана 07.03.2017. Однако 13.03.2017 вновь госпитализирована в терапевтическое отделение с жалобами на периодическое повышение температуры тела до фебрильных значений, малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке.

При рентгенографии плоские кости (черепа, таза) без патологии. Проведена трепанобиопсия. Материалы трепанобиоптата костного мозга, гистологический препарат биоптата толстой кишки, а также образцы крови и мочи были направлены на иммунохимическое исследование в Гематологический научный центр (Москва).

В гистологическом препарате толстой кишки при гистохимической окраске конго красным и последующем просмотре в поляризованном свете обнаружено «яблочное» свечение (24.03.2017). В трепанобиоптате костного мозга (24.03.2017) – костные балки с признаками очаговой резорбции. Костномозговые полости широкие, в них нормоклеточный костный мозг. При гистохимической окраске конго красным и последующем просмотре в поляризованном свете выявлены небольшие участки «яблочного» свечения. Свойство свечения в поляризованном свете предварительно окрашенных конго красным препаратов с изменением красного цвета на яблочно-зеленый свидетельствует о наличии амилоида в тканях [6]. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи (от 22.03.2017) выявлена секреция белка Бенс-Джонса λ-типа. При иммунофиксации в β2-зоне обнаружен М-градиент, образованный за счет белка Бенс-Джонса (достоверно выделить и посчитать количественно невозможно из-за фона сопутствующих белков). Методом Freelite в сыворотке определены уровень

λ-СЛЦ 773 мг/л (норма 5,7–26,5 мг/л), уровень к-СЛЦ 100 мг/л (норма 3,3–19,5 мг/л), соотношение к/λ-СЛЦ 0,13 (норма 0,26–1,65), уровень β2-макроглобулина >18 мг/л (норма 2,4 мг/л), СРБ 10,8 мг/л.

По данным эхокардиографии (от 29.03.2017) фракция выброса сердца 48 %. Выявлены фиброзные изменения стенок аорты и створок аортального клапана, склеродегенеративные изменения створок митрального клапана, незначительная дилатация правых отделов, умеренная дилатация левого предсердия, гипертрофия левого желудочка концентрического типа. Глобальная систолическая функция левого желудочка умеренно снижена. Диастолическая дисфункция левого желудочка по рестриктивному типу, правого – по типу замедленной релаксации. Обнаружены регургитация II степени на митральном, II степени на трехстворчатом клапанах и I степени на клапанах легочной артерии, умеренная легочная гипертензия, правосторонний базальный плевральный выпот. С учетом наличия таких признаков, как низкий вольтаж QRS на электрокардиограмме и увеличение толщины стенок левого желудочка ≥12 мм по данным эхокардиографии, можно заподозрить развитие амилоидной кардиомиопатии (чувствительность 75 %, специфичность 67 %) [9].

У больной имели место макроглоссия, увеличение печени, ортостатическая липотимия. Важным показателем тяжести AL-амилоидоза является разница в содержании СЛЦ иммуноглобулинов >180 мг/л [6].

Результаты обследования больной (поражение сердца с синдромом сердечной недостаточности, поражение почек и мягких тканей языка, наличие амилоида в биоптате толстой кишки и костного мозга, наличие олигосекреторной моноклональной гаммапатии) свидетельствуют в пользу диагноза: системный AL-амилоидоз с поражением почек, сердца, кишечника, стадия клинических проявлений; хроническая болезнь почек С5; терминальная хроническая почечная недостаточность, корригируемая гемодиализом с января 2017 г. в исходе нефропатии смешанного генеза; вторичная эритропоэтинзависимая анемия средней степени тяжести.

Главной задачей лечения AL-амилоидоза является подавление или элиминация патологического клона плазматических клеток, продуцирующих легкие цепи иммуноглобулинов. Для лечения этого типа амилоидоза используют схемы химиотерапии, применяемые в лечении миеломы. Благодаря возможности получения быстрого гематологического ответа терапией 1-й линии у пациентов группы высокого риска являются схемы, содержащие бортезомиб [6].

Пациентке был проведен курс полихимиотерапии (ПХТ) (бортезомиб, мелфалан, дексаметазон), который она перенесла удовлетворительно. Пациентка умерла дома через 1 день после выписки – внезапная коронарная смерть.

Клинический случай 2

***Больная П.,** 65 лет, находилась на стационарном лечении в отделении нефрологии Городской больницы № 33 (Нижний Новгород) с 22 по 31 марта 2017 г. Поступила с жалобами на слабость, нечеткость речи, утомляемость, головокружение, пошатывание при ходьбе, одышку, отеки ног, сухость во рту, отсутствие мочеиспускания в течение 3 дней. Сознание ясное, кожные покровы бледные, артериальное давление 89/49 мм рт. ст. Уровни креатинина 430 мкмоль/л, мочевины 23,4 ммоль/л, калия 5,11 ммоль/л. Начат курс заместительной почечной терапии в условиях отделения амбулаторного диализа.*

В анамнезе ишемическая болезнь сердца, диффузный кардиосклероз, мерцательная аритмия, пароксизмальная форма, недостаточность кровообращения II степени (по NYHA) в течение 10 лет.

***История заболевания (патологии почек).** В мае 2012 г. больная отметила появление периферических отеков стоп. В июне 2012 г. внезапно появились дизартрия, парез правой руки, асимметрия лица. Бригадой скорой помощи пациентка была госпитализирована с ишемическим инсультом в неврологическое отделение, выявлено нарушение сердечного ритма по типу трепетания предсердий. Функция почек была сохранной. Пациентка переведена на лечение в Центр патологии речи и нейрореабилитации (Москва), где обнаружены нефротический синдром, суточная протеинурия 6–10 г/сут; уровни альбумина 12 г/л, общего белка 37 г/л, креатинина 66 мкмоль/л, скорость оседания эритроцитов 60 мм/ч.*

Пациентка 26.07.2012 была переведена в нефрологическое отделение, где проводился дифференциальный диагноз между амилоидозом, хроническим гломерулонефритом, болезнью неамилоидного отложения СЛЦ. Лечение метипредом без эффекта. Результаты биохимического исследования белков сыворотки крови (от 25.09.2012): секреция белка Бенс-Джонса λ-типа в сыворотке 103 мг/л (норма 5,7–26,5 мг/л) (метод Freelite), в моче – следовое количество. При стернальной пункции (11.10.2012) выявлено 4,6 % плазматических клеток. На рентгенографии черепа (от 11.10.2012) нарушений целостности костей не обнаружено. Была выполнена ректороманоскопия с биопсией слизистой оболочки (15.10.2012), при окраске конго красным на амилоидоз реакция стромы отрицательная. Выполнена тканевая допплерометрия, данных о наличии амилоидоза сердца не получено. При нефробиопсии (07.11.2012) выявлены массы амилоида в небольшом количестве в клубочках, стенках сосудов, мезангии, интерстиции; при иммунохимическом исследовании белков крови и мочи обнаружены λ-СЛЦ 356 мг/л.

По данным морфологического исследования и с учетом выявления СЛЦ диагностирован системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением почек (нефротический синдром).

С 18 по 21 декабря 2012 г. пациентке был проведен 1-й курс ПХТ, которая обычно применяется при лечении ММ: мелфалан, дексаметазон (4 дня). У больной 22.12.2012 была выявлена аденокарцинома тела матки, 25.12.2012 выполнена экстирпация матки с придатками.

Пациентка выписана 09.01.2013 с диагнозом: AL-амилоидоз с поражением почек. Сохранная азотвыделительная функция почек. Осложнение основного заболевания – нефротический синдром. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия III степени; последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в июне 2012 г., дизартрия; ишемическая болезнь сердца: диффузный кардиосклероз, мерцательная аритмия, пароксизмальная форма, недостаточность кровообращения II степени (по NYHA).

Рекомендовано лечение ацетилсалициловой кислотой + магния гидроксидом, омепразолом, спиронолактоном.

При дальнейшем наблюдении состояние больной оставалось стабильным, нефротический синдром прежней выраженности, функция почек сохранена. При обследовании в июне 2013 г. суточная протеинурия 8,2 г/сут, уровень общего белка 47 г/л, артериальное давление в норме. Пациентка наблюдалась у нефролога, онкогинеколога, регулярно сдавала анализы, артериальное давление оставалось в пределах нормальных значений. Результаты исследования λ-СЛЦ крови методом Freelite: в 2013 г. – 353 мг/л; в 2014 г. – 565, 605, 638 мг/л; в 2015 г. – 730, 1368, 2248 мг/л; в 2016 г. – 838, 1178, 788, 1295 мг/л.

В январе 2016 г. с ухудшением общего состояния пациентка поступила в отделение «Искусственная почка» Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. При рентгенологическом исследовании костей таза, тазобедренных суставов, черепа (14.01.2016) литических очагов не обнаружено. При обследовании (15.01.2016) суточный диурез 1900 мл, уровень белка 1,9 г/л, суточная протеинурия 3,3 г/сут, функция почек в норме. Результат иммунохимического исследования белков крови и мочи: в сыворотке секреция белка Бенс-Джонса λ-типа 1970 мг/л (метод Freelite), соотношение к/λ-СЛЦ 0,006; клубочковая протеинурия. Результат биохимического анализа крови (от 15.01.2016): уровни креатинина 80 мкмоль/л, общего белка 56,4 г/л, альбумина 37,3 г/л. Результат анализа мочи по Нечипоренко (от 18.01.2016): количество лейкоцитов 2000 в 1 мл, эритроцитов 1500, гиалиновых цилиндров 250. Заключение эхокардиографии (от 21.01.2016): умеренные атеросклеротические изменения корня и стенок аорты, незначительное увеличение полости левого предсердия; митральная недостаточность I степени; трикуспидальная недостаточность I степени.

Пациентка получала лечение амиодароном, ацетилсалициловой кислотой, аторвастатином, актовегином, апиксабаном.

Основной диагноз при выписке (оставлен прежний): AL-амилоидоз с поражением почек (выраженная протеинурия с сохранной функцией почек); хроническая болезнь почек I стадии (СКФ 129 мл/мин/1,73 м²); моноклональная секреция легких цепей λ-типа, белок Бенс-Джонса λ-типа. Сопутствующие заболевания: атеросклероз с поражением аорты, сосудов головного мозга, коронарных артерий; цереброваскулярная болезнь; ишемическая болезнь сердца: диффузный кардиосклероз, мерцательная аритмия, пароксизмальная форма, недостаточность кровообращения II степени (по NYHA).

Пациентка была выписана 03.02.2016 с рекомендациями продолжить прием назначенных в клинике препаратов. С учетом сохраняющейся положительной динамики в виде уменьшения протеинурии, сохранной функции почек, отсутствия признаков вовлечения других органов и систем от проведения ПХТ было решено воздержаться. Рекомендована консультация гематолога для исключения ММ (проведение трепанобиопсии с иммунофенотипированием, исследование костей для исключения очагов остеолиза). Эта рекомендация по неизвестным причинам не была выполнена.

Пациентка продолжала наблюдаться у нефролога и онкогинеколога по месту жительства. Медицинские документы с февраля 2016 г. по 12 марта 2017 г. не предоставлены. С января 2017 г. пациентка отметила ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, потери аппетита.

С 15 по 21 марта 2017 г. пациентка получала лечение в неврологическом отделении, где отмечено ухудшение функции почек: увеличение уровня креатинина с 114 до 359 мкмоль/л, появление олигоурии, в связи с чем 22 марта переведена в отделение нефрологии Городской больницы №33 (Нижний Новгород) для дообследования и лечения.

Больная поступила в тяжелом состоянии, отмечались анурия, гипотония (артериальное давление 90/50 мм рт. ст.). Общий анализ крови без особенностей. Результат биохимического анализа крови: уровни креатинина 430 мкмоль/л, мочевины 23,4 ммоль/л, калия 5,11 ммоль/л, общего кальция 1,91 ммоль/л, общего белка 36,1 г/л, альбумина 15 г/л, лактатдегидрогеназы 579 Ед/л, СКФ 9 мл/мин/1,73 м² (по формуле CKD-EPI), СРБ 19,57 мг/л. В миелограмме (от 27.03.2017) 11 % плазматических клеток, отмечается увеличение двухъядерных плазматических клеток.

Диагноз: миелома Бенс-Джонса с секрецией λ-типа, осложненная острой почечной недостаточностью, анурическая стадия, корригированная острым гемодиализом; AL-амилоидоз с поражением почек, сосудов головного мозга. Сопутствующие заболевания: атеросклероз с поражением аорты, сосудов головного мозга, коронарных артерий; нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы трепетания предсердий, пароксизмальной формы наджелудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии; хроническая ишемия головного мозга смешанного генеза (вероятно, амилоидоз, артериальная гипертензия, атеросклероз); цереброваскулярная болезнь. Последствия повторного острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии, терминальных ветвях правой средней мозговой артерии; моторная афазия с элементами акустико-мнестической афазии; дисциркуляторная энцефалопатия.

Пациентке проведены 9 процедур гемодиализа, переливание свежезамороженной плазмы, назначены альбумин, кетоаналоги аминокислот, дексаметазон, аторвастатин и аллопуринол.

Пациентка была переведена в специализированное гематологическое отделение для проведения ПХТ, через 2 дня она умерла.

Обсуждение

Большие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики ММ, ассоциированной с AL-амилоидозом и первичным AL-амилоидозом [10–12].

Отличие AL-амилоидоза, развивающегося у пациента с ММ, от первичного идиопатического AL-амилоидоза проявляется прежде всего редким вовлечением в патологический процесс сердца и быстропрогрессирующим течением нефропатии с развитием хронической почечной недостаточности. Эти критерии во многом определяют прогноз таких пациентов [13]. Судить о развитии AL-амилоидоза у больного ММ можно только после морфологической верификации ММ, на основе определенных критериев.

Величина М-градиента напрямую коррелирует с объемом опухолевых клеток в костном мозге, т. е. соответствует плазмоклеточной инфильтрации [13, 14]. В первом клиническом примере можно считать доказанным наличие системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца (рестриктивная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность IIA), почек (нефротический синдром, хроническая болезнь почек V стадии), печени (увеличение печени, портальная гипертензия смешанного генеза – над- и подпеченочная), мягких тканей (макроглоссия), автономной нервной системы (ортостатическая липотимия). Несмотря на сомнительную реакцию конгофильного материала в биоптатах с амилоидом, наличие альбуминурии у пациентки с моноклональной гаммапатией не оставляет сомнения в присутствии амилоида. Моноклональная гаммапатия также является надежным аргументом в пользу амилоидоза AL-типа у пациентки с тяжелым поражением сердца и наличием макроглоссии. Значительное повышение уровней β2-микроглобулина и СРБ у пациентки с опережающим развитием почечной недостаточности, выраженной анемией не позволяет полностью исключить ММ, несмотря на олигосекреторный характер моноклональной гаммапатии и низкую плазмоклеточную инфильтрацию костного мозга. Важным аргументом в пользу миеломы могли бы быть очаги остеолиза в плоских костях, выявленные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Не вызывает сомнений амилоидогенный характер ПКД, что обосновывает необходимость лечения, направленного на элиминацию амилоидогенного клона плазматических клеток. С учетом крайне неблагоприятного прогноза большое значение имеет своевременное применение быстродействующих схем лечения на основе бортезомиба.

Во втором клиническом случае развернутая клиническая картина ММ сформировалась спустя 5 лет после появления моноклональной секреции. В ноябре 2012 г. по результатам гистологического исследования биоптата почки (с окраской конго красным) в клубочках, стенках сосудов, мезангии, интерстиции были выявлены массы амилоида в небольшом количестве. При иммунохимическом исследовании белков крови и мочи обнаружены λ-СЛЦ. Убедительных данных о наличии ММ на тот момент не получено. В связи с тем что диагноз системного AL-амилоидоза с преимущественным повреждением почек (нефротический синдром) был подтвержден при морфологическом исследовании, пациентке начата противоопухолевая лекарственная терапия, направленная на элиминацию патологического клона лимфатических клеток (проведен 1 курс лечения мелфаланом, дексаметазоном).

В последующем, несмотря на увеличение количества λ-СЛЦ и патологическое соотношение κ/λ-СЛЦ 0,006, свидетельствующие о клональности опухолевого процесса [14], химиотерапия не проводилась из-за отсутствия морфологических данных, подтверждающих ММ (трепанобиоптат костного мозга, поражение костной ткани), обсуждалась возможность сочетания AL-амилоидоза и AA-амилоидоза паранеопластического генеза.

Высокое содержание моноклональных λ-СЛЦ при аномальном соотношении κ/λ-СЛЦ говорит о наличии клона λ со значительным объемом опухолевой массы [14]. К сожалению, при поражении почек критериев, позволяющих начать специфическую терапию лимфатической опухоли, до сих пор нет [4]. При последней госпитализации обнаружение в миелограмме 11 % плазматических клеток позволило диагностировать миелому Бенс-Джонса с секрецией λ-типа, осложненную острой почечной недостаточностью, в анурической стадии, корригированную острым гемодиализом; AL-амилоидоз с поражением почек, сосудов головного мозга.

Заключение

Диагноз и дифференциальный диагноз моноклональной гаммапатии неопределенного значения, моноклональной гаммапатии ренального значения, первичного AL-амилоидоза и AL-амилоидоза, ассоциированного с ММ, нередко вызывают затруднения. Необходимы современные и доступные методы исследования – морфологическая и иммуногистохимическая диагностика биоптата, выявление моноклонального белка в крови и моче с использованием электрофореза и иммунофиксации, типирование амилоида и определение СЛЦ методом Freelite или другими методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Для исключения патологии костной ткани желательно проведение компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографии.

Необходим мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов, в котором должны участвовать нефролог, гематолог, патоморфолог.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. Revised 4th edn.
2. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 550–588.
   Haematology. National Guidance. Ed.: O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 550–588. (In Russ.).
3. 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 клонориентированной терапии. Нефрология 2019;23(6):9–28. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28
   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. Nefrologiya = Nephrology 2019;23(6):9–28. (In Russ.). DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Афанасьев Б.В. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. Онкогематология 2020;15(2):49–60. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60
   Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Afanasyev B.V. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):49–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60
5. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. и др. Определение парапротеина при плазмоклеточных опухолях. Терапевтический архив 2022;94(1):135–44. DOI: 10.26442/004036.602022.01.2013216
   Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Soboleva N.P. et al. Detection of paraprotein in plasma cell tumours. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2022;94(1):135–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/004036.602022.01.2013216
6. Лысенко (Козловская) 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 (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for 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
7. Захарова Е.В., Макарова Т.А., Столяревич Е.С., Воробьева О.А. Спектр моноклональных гаммапатий почечного значения в реальной клинической практике. Нефрология 2019;23(прил. 1):89. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99
   Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarevich E.S., Vorobyova O.A. Spectrum og monoclonal gammopathies of renal significance in the real practice. Nephrologiya = Nephrology 2019;23(suppl 1):89. (In Russ.). DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99
8. Merlini G., Ashutosh D., Wechalekar A.D., Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood 2013;121(26):5124–30. DOI: 10.1182/blood-2013-01-453001
9. Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г. и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. Терапевтический архив 2021;93(4):487–96. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200689
   Gudkova A.Ya., Lapekin S.V., Bezhanishvili T.G. et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of noninvasive methods. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2021;93(4):487–96. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200689
10. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016. 493 с.
    Bessmelstev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple myeloma. Medical Guidance. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2016. 493 p. (In Russ.).
11. Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного Al-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3):74–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
    Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosis primary AL-amyloidosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
12. Hamedi R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. et al. Comprehensive review of AL amyloidosis: somepractical recommendations. Blood Cancer J 2021;11(5):97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4
13. Keren D., Bocsi G., Billman B. et al. Laboratory detection and initial diagnosis of monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 2022;146(5):575–90. DOI: 10.5858/arpa.2020-0794-CP
14. Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики. Онкогематология 2020;15(3):38–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-38-50
    Skvortsova N.V., Kovynev I.B., Halzov K.V., Pospelova T.I. The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):38–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-38-50

Вклад авторов
В.В. Черепанова, М.А. Курышева, С.В. Одинцова: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.
Authors' contributions
V.V. Cherepanova, M.A. Kurysheva, S.V. Odintsova: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 10.11.2022. **Принята к публикации:** 24.01.2023.
Article submitted: 10.11.2022. **Accepted for publication:** 24.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75

CC BY 4.0

Анализ соматических мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL* и *ASXL1* и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофиброзом

Т.Н. Субботина[1, 2], И.Е. Маслюкова[1, 2], К.С. Семащенко[1], Г.А. Ходос[1], Д.В. Курочкин[1, 2], А.А. Шалёва[1, 2], М.А. Михалёв[3], Е.В. Васильев[3], М.Г. Осадчая[4], Е.А. Дунаева[5], А.С. Есьман[5], К.О. Миронов[5]

[1]ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041 Красноярск, пр-кт Свободный, 79;
[2]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;
[3]КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;
[4]КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 1»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4, стр. 7;
[5]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3а

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

Введение. Развитие миелофиброза (МФ) обусловлено сложными молекулярно-генетическими событиями, которые включают драйверные соматические мутации, ответственные за конститутивную активацию JAK/STAT-сигнального пути (*JAK2*, *CALR* и *MPL*), дополнительные мутации, затрагивающие эпигенетические регуляторы (*TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2* и др.) и сплайсинг РНК (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1* и др.), а также генетические аберрации, способствующие геномной нестабильности и прогрессированию заболевания.

Цель исследования – проанализировать драйверные (*JAK2, CALR, MPL*) и прогностические (*ASXL1*) соматические мутации у пациентов с МФ и оценить их влияние на выживаемость.

Материалы и методы. В исследование были включены 29 пациентов с МФ, отобранных врачами-гематологами Городской клинической больницы № 7 и Краевой клинической больницы (Красноярск).

Результаты. У 26 (89,6 %) из 29 обследованных пациентов выявлены какие-либо драйверные мутации в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*. Мутация p.V617F в гене *JAK2* была обнаружена у 20 (68,9 %) пациентов. Мутации в гене *CALR* выявлены у 4 (13,8 %) пациентов, в гене *MPL* – у 3 (10,3 %). У 1 из 26 пациентов присутствовали одновременно 2 драйверные мутации. Тринегативными оказались 3 (10,3 %) пациента. Соматические мутации в гене *ASXL1* выявлены методом Сэнгера у 12 (41,4 %) из 29 обследованных пациентов. Проведение таргетного секвенирования нового поколения (NGS) для 13 из 29 пациентов позволило обнаружить дополнительные генетические варианты, способствующие пониманию механизма развития и течения заболевания. При оценке общей выживаемости в группах обследуемых пациентов с диагнозом МФ, проведенной в зависимости от сочетания драйверных (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) и прогностических (*ASXL1*) мутаций, статистически значимых различий не выявлено (p = 0,12), что, по-видимому, обусловлено небольшим размером выборки. В то же время оценка выживаемости пациентов в зависимости от *ASXL1*-статуса показала, что при наличии мутаций в гене *ASXL1* медиана выживаемости составила 45 (7–120) мес, тогда как при отсутствии мутаций – 48 (21–359) мес (p = 0,03).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что присутствие мутации в гене *ASXL1* является неблагоприятным фактором течения заболевания.

Ключевые слова: *ASXL1, JAK2, CALR, MPL,* миелофиброз, общая выживаемость

Для цитирования: Субботина Т.Н., Маслюкова И.Е., Семащенко К.С. и др. Анализ соматических мутаций в генах *JAK2, CALR, MPL и ASXL1* и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофиброзом. Онкогематология 2023;18(1):63–75. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75

Analysis of somatic mutations in the *JAK2, CALR, MPL* and *ASXL1* genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis

T.N. Subbotina[1, 2], I.E. Maslyukova[1, 2], K.S. Semashchenko[1], G.A. Khodos[1], D.V. Kurochkin[1, 2], A.A. Shalyova[1, 2], M.A. Mikhalev[3], E.V. Vasiliev[3], M.G. Osadchaya[4], E.A. Dunaeva[5], A.S. Esman[5], K.O. Mironov[5]

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

[2]Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;
[3]Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;
[4]Krasnoyarsk Interdistrict Polyclinic No. 1; Build. 7, 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia;
[5]Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

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

Background. The development of myelofibrosis (MF) is driven by complex molecular genetic events that include driver somatic mutations responsible for the constitutive activation of the JAK/STAT signaling pathway (*JAK2*, *CALR*, and *MPL*), additional mutations affecting epigenetic regulators (*TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, etc.) and RNA splicing (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*, etc.), as well as genetic aberrations that contribute to genomic instability and disease progression.
Aim. To analyze driver (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) and prognostic (*ASXL1*) somatic mutations in patients with MF and evaluate their impact on survival.
Materials and methods. The study included 29 patients diagnosed with MF, selected by hematologists from the City Clinical Hospital No. 7 and Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk).
Results. 26 (89.6 %) out of 29 examined patients had some driver mutations in *JAK2*, *CALR*, *MPL* genes. The p.V617F mutation in the *JAK2* gene was found in 20 (68.9 %) patients. Mutations in the *CALR* gene were detected in 4 (13.8 %) patients, mutations in the *MPL* gene were found in 3 patients (10.3 %). In 1 of 26 patients, 2 driver mutations were present simultaneously. 3 (10.3 %) patients were triple negative. Mutations in the *ASXL1* gene were detected in 12 (41.4 %) out of 29 examined patients. Conducted targeted NGS (next generation sequencing) for 13 out of 29 patients revealed additional genetic variants that contribute to the understanding of the development mechanism and disease course. When evaluating the overall survival in the groups of patients diagnosed with MF examined by us, depending on the combination of driver (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) and prognostic (*ASXL1*) mutations, no statistically significant differences were found ($p = 0.12$). This appears to be due to the small sample size. At the same time, assessment of patient survival depending on *ASXL1* status showed that in the presence of mutations in the *ASXL1* gene, the median survival was 45 months (range 7–120 months), while in the absence of mutations it was 48 months (range 21–359 months) ($p = 0.03$).
Conclusion. The results obtained allow us to assume that the presence of mutations in the *ASXL1* gene is an unfavorable factor in the course of the disease.

Keywords: *ASXL1*, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, myelofibrosis, overall survival

For citation: Subbotina T.N., Maslyukova I.E., Semashchenko K.S. et al. Analysis of somatic mutations in the *JAK2*, *CALR*, *MPL* and *ASXL1* genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):63–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75

Введение

Миелофиброз (МФ) относится к Ph-негативным миелопролиферативным новообразованиям (МПН), которые представляют собой приобретенные клональные заболевания стволовых кроветворных клеток, характеризующиеся аномальной пролиферацией и накоплением зрелых клеток крови [1]. МФ является более агрессивной злокачественной опухолью, чем другие Ph-негативные МПН (истинная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия), и часто снижает качество жизни пациентов из-за анемии, спленомегалии и конституциональных симптомов, таких как усталость, зуд и ночная потливость [2]. Центральную роль в патогенезе клональной пролиферации и генезе симптомов играет избыточная продукция провоспалительных и профиброгенных цитокинов, приводящая к ретикулиновому фиброзу костного мозга, остеосклерозу и ангиогенезу. В то же время развитие МФ обусловлено сложными молекулярно-генетическими событиями, которые включают драйверные соматические мутации, ответственные за конститутивную активацию JAK/STAT-сигнального пути (*JAK2*, *CALR* и *MPL*), дополнительные мутации, затрагивающие эпигенетические регуляторы (*TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2* и др.) и сплайсинг РНК (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1* и др.), а также генетические аберрации, способствующие геномной нестабильности и прогрессированию заболевания [3].

На сегодняшний день доказано, что большим прогностическим значением при МФ обладает наличие соматических мутаций в гене *ASXL1*, которые связывают с риском преждевременной смерти или лейкемической трансформации [4–6]. Исследование мутаций в гене *ASXL1* как одного из маркеров плохого прогноза рекомендовано для пациентов с МФ, особенно для тринегативных пациентов, и включено в Международную мутационную прогностическую шкалу (MIPSS) [5].

Ген *ASXL1* находится на хромосоме 20q11 и кодирует ядерный белок, регулирующий эпигенетическое мечение и транскрипцию через взаимодействие с белками PcG и различными активаторами и супрессорами транскрипции. Мутации в *ASXL1* приводят к потере триметилирования гистона H3 лизина 27 (H3K27), опосредованного поликомб-репрессивным комплексом 2, и последующим нарушениям экспрессии гена *HOXA*, который играет роль в гемопоэтической трансформации. Кроме того, ASXL1 может взаимодействовать с BAP1, образуя деубиквитиназу гистона H2AK119.

Убиквитинирование вместе с потерей триметилирования H3K27 активирует гены, участвующие в дифференцировке клеток миелоидного ряда [4, 7].

Подавляющее количество соматических мутаций в гене *ASXL1*, которые обнаружены при миелоидных злокачественных опухолях, сосредоточены в экзоне 12 гена, но иногда встречаются мутации и в других экзонах [7]. Известно несколько типов мутаций *ASXL1*, включая миссенс, нонсенс и мутации со сдвигом рамки считывания, которые приводят к потере PHD-пальца в структуре белка. Наиболее часто встречающейся мутацией, на которую приходится до 50 % всех мутаций в гене *ASXL1*, является дупликация гуанина c.1934_1935insG (p.G646Wfs*12; rs1085307856; COSV60102155), что приводит к сдвигу рамки считывания [8].

Цель исследования – проанализировать драйверные (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) и прогностические (*ASXL1*) соматические мутации у пациентов с МФ и оценить их влияние на выживаемость.

Материалы и методы

В исследование были включены 29 пациентов (11 (37,9 %) мужчин и 18 (62,1 %) женщин) с диагнозом МФ, отобранных врачами-гематологами Городской клинической больницы № 7 и Краевой клинической больницы (Красноярск). Медиана возраста пациентов на момент начала заболевания составляла 59 (24–81) лет. Для анализа мутаций использовали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью наборов «ДНК-Сорб-В» (АмплиСенс, Россия).

Выявление и количественную оценку наиболее распространенной драйверной мутации p.V617F в экзоне 14 гена *JAK2* проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [9] и пиросеквенирования [10].

Анализ и количественную оценку более редких драйверных мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*, в экзоне 9 гена *CALR* и экзоне 10 гена *MPL* проводили также методом пиросеквенирования. В отличие от секвенирования по Сэнгеру, которое не позволяет определять уровень аллельной нагрузки (VAF) автоматически и требует для этого специализированного программного обеспечения Minor Variant Finder (Applied Biosystems, США), использование технологии пиросеквенирования с применением систем генетического анализа серии PyroMark (Qiagen, Германия) позволяет автоматически определять VAF с помощью базовых версий программного обеспечения. Также нужно отметить, что для предварительного скринингового выявления мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* и в экзоне 9 гена *CALR* проводили гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле [11, 12].

Мутации в гене *ASXL1* выявляли с помощью секвенирования по Сэнгеру. Для этого участки экзона 12 гена *ASXL1* (NM_015338) амплифицировали, используя 2 пары праймеров: ASXL1_F (5'-ACAGTCCCTAGGTCAGATCACC-3') и ASXL1_R (5'-TCCCACTAGAGACGGAATGG-3'); ASXL2_F (5'-CGGATGTTAGAACTGAATGTGAGT-3') и ASXL2_R (5'-CATGTCACCATTCACCTTGG-3') на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Для анализа продуктов амплификации проводили электрофорез с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете с использованием системы гель-документирования Gel Doc (Bio-Rad, США). Продукт ПЦР очищали с помощью реагента ExoSAP-IT (Applied Biosystems, США). Секвенирующую ПЦР с прямого и обратного праймеров и очистку полученного продукта проводили с помощью BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и BigDye X Terminator™ Purification Kit (Applied Biosystems, США) соответственно. Секвенирование проводили с помощью генетического анализатора AB 3500 (Applied Biosystems, США).

Тринадцать из 29 исследуемых образцов ДНК, в которых секвенированием по Сэнгеру были обнаружены мутации в гене *ASXL1*, также были секвенированы методом NGS (секвенирование нового поколения) (Illumina, США) с помощью генетической панели SOPHiA Myeloid Solution (SOPHiA GENETICS, Швейцария), позволяющей проводить анализ различных экзонов в 30 генах, ассоциированных, по данным литературы, в том числе с МПН. При этом используемые в панели праймеры позволяют анализировать не только те участки, в которых расположены наиболее распространенные, ассоциированные с МПН варианты соматических мутаций, но и те участки, в которых встречаются редкие варианты. Так, для анализа мутаций в гене *JAK2* в панель включены праймеры, ограничивающие экзоны 3–25, для анализа мутаций в гене *CALR* – экзон 9, для анализа мутаций в гене *MPL* – экзон 10, для анализа мутаций в гене *ASXL1* – экзоны 9, 11, 12.

Для достижения статистически значимого различия между генетическими вариантами и шумом, а также для обеспечения надежной работы алгоритма выявления вариантов при использовании панели SOPHiA Myeloid Solution разработчики рекомендуют включение в отчет вариантов, величина покрытия для которых составляет не менее 1000x, а варианты, детектированные с величиной VAF <2,5 %, интерпретировать с осторожностью и при необходимости подтверждать их наличие другими методами. Варианты с VAF <5 % могут не быть детектированы. В соответствии с этим в данной работе отражены только те варианты, которые имели величину покрытия не менее 1000x. Патогенность вариантов приведена согласно данным платформы SOPHiA DDM.

Результаты

В таблице представлены результаты анализа драйверных и прогностических мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL* и *ASXL1* для всех 29 пациентов с диагнозом МФ, а также результаты анализа уровня VAF, определенной методами пиросеквенирования и NGS.

У 26 (89,6 %) из 29 обследованных пациентов были выявлены какие-либо драйверные мутации в генах

Характеристика обследуемых пациентов с диагнозом миелофиброза

Characteristics of patients with myelofibrosis

№ пациента Patient number	Пол Gender	Возраст на момент начала миелофиброза, лет Age at onset of myelofibrosis, years	Длительность миелофиброза, мес/исход Myelofibrosis duration, months/disease outcome	Драйверные мутации (ген, мутация) Driver mutations (gene, mutation)	VAF, %	Мутации в гене *ASXL1* Mutations in the *ASXL1* gene	VAF, %
1	Мужской Male	73	96/умер 96/died	*CALR* c.1099_1150del p.L367Tfs*46 rs1555760738 COSV57116546	46,0	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	28,8
2	Мужской Male	75	45/умер 45/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	47,4	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	39,9
3	Женский Female	66	9/умерла 9/died	–	–	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	28,1
4	Женский Female	62	158/умерла 158/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	31,6	–	–
5	Женский Female	81	11/умерла 11/died	–	–	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	28,1
6	Женский Female	64	27/умерла 27/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	31,3	c.2113G>T p.E705* rs – COSV60103524	37,3
7	Мужской Male	54	73/умер 73/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	49,4	c.1900_1922del p.E635Rfs*15 rs766433101 COSV60102280	38,3
8	Мужской Male	71	120/умер 120/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	14,6	c.2077C>T p.R693* rs373221034 COSV60102332	36,9
				MPL c.1544G>T p.W515L rs121913615 COSV65243776	22,2		
9	Женский Female	42	76/жива 76/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	71,0	–	–
10	Женский Female	64	112/жива 112/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	40,0	–	–

Продолжение таблицы
Continuation of table

№ пациента Patient number	Пол Gender	Возраст на момент начала миелофиброза, лет Age at onset of myelofibrosis, years	Длительность миелофиброза, мес/исход Myelofibrosis duration, months/disease outcome	Драйверные мутации (ген, мутация) Driver mutations (gene, mutation)	VAF, %	Мутации в гене *ASXL1* Mutations in the *ASXL1* gene	VAF, %
11	Женский Female	65	95/умерла 95/died	*CALR* c.1099_1150del p.L367Tfs*46 rs1555760738 COSV57116546	41,1	New Mutation c.3065delC p.A1022Efs*2	38,9
12	Женский Female	24	359/умерла 359/died	*CALR* c.1154_1155insTTGTC p.K385Nfs*47 rs765476509 COSV57116551	46,0	–	–
13	Мужской Male	54	120/умер 120/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	77,5	–	–
14	Мужской Male	76	21/умер 21/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	35,0	–	–
15	Женский Female	68	70/умерла 70/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	89,4	–	–
16	Женский Female	47	112/жива 112/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	58,0	–	–
17	Женский Female	37	48/умерла 48/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	19,8	–	–
18	Женский Female	68	24/умерла 24/died	*MPL* c.1543_1544delinsAA p.W515K rs121913616 COSV65243979	13,0	–	–
19	Женский Female	51	70/жива 70/alive	JAK2 c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	50,5	–	–
20	Мужской Male	39	26/умер 26/died	JAK2 c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	36,7	–	–

Окончание таблицы
End of table

№ пациента Patient number	Пол Gender	Возраст на момент начала миелофиброза, лет Age at onset of myelofibrosis, years	Длительность миелофиброза, мес/исход Myelofibrosis duration, months/disease outcome	Драйверные мутации (ген, мутация) Driver mutations (gene, mutation)	VAF, %	Мутации в гене *ASXL1* Mutations in the *ASXL1* gene	VAF, %
21	Женский Female	41	76/жива 76/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	86,5	–	–
22	Женский Female	63	46/умерла 46/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	56,0	–	–
23	Женский Female	69	54/жива 54/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	86,0	–	–
24	Мужской Male	52	7/умер 7/died	–	–	c.2996C>T p.T999M rs778222400 COSV105193687	50,0
25	Мужской Male	31	64/жив 64/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	25,0	–	–
26	Мужской Male	63	66/умер 66/died	*MPL* c.1544G>T p.W515L rs121913615 COSV65243776	64,3	New Mutation c.2445_2449delGTCTC p.L817Gfs*3	24,0
27	Женский Female	44	228/жива 228/alive	New Mutations *CALR* 1) c.1128_1129ins CTTTGCTT p.K377Lfs*? 2) c.1131_1133delAGA p.E381del	1) 39,0 2) 34,0	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	45,4
28	Женский Female	43	159/жива 159/alive	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	70,1	New Mutation c.1772_1773insAA p.Y591fs*1	34,4
29	Мужской Male	56	36/умер 36/died	*JAK2* c.1849G>T p.V617F rs77375493 COSV67569051	38,4	c.1934_1935insG p.G646Wfs*12 rs1085307856 COSV60102155	43,9

Примечание. *VAF – уровень аллельной нагрузки.*
Note. *VAF – variant allele frequency.*

JAK2, *CALR*, *MPL*. При этом самой частой была мутация p.V617F в гене *JAK2*, которая обнаружена у 20 (68,9 %) пациентов. Мутации в гене *CALR* выявлены у 4 (13,8 %) пациентов, в гене *MPL* – у 3 (10,3 %). У 1 из 26 пациентов присутствовали одновременно 2 драйверные мутации. Тринегативными оказались 3 (10,3 %) пациента, у них не выявлены драйверные мутации. Стоит отметить, что у пациентки № 27 обнаружены 2 сочетанные мутации в гене *CALR*, располагающиеся в области с частыми онкогенными мутациями, но не описанные в литературе и не представленные в базе COSMIC. Информация об этой пациентке и выявленных мутациях была нами представлена в предыдущей публикации [12].

Таргетное секвенирование с помощью генетической панели SOPHiA Myeloid Solution позволило выявить у 2 (№ 2 и 26) из 13 проанализированных NGS пациентов дополнительный герминальный вариант c.3188G>A (p.R1063H; rs41316003) в гене *JAK2*, который, по данным платформы SOPHiA, относится к вероятно патогенным. Также при проведении NGS у некоторых пациентов выявлялись дополнительные мутации в генах *CALR* и *MPL*, но поскольку величина покрытия составляла менее 1000x, то информация о таких вариантах здесь не приведена.

Соматические мутации в гене *ASXL1* методом секвенирования по Сэнгеру были выявлены у 12 (41,4 %) из 29 обследованных пациентов. При этом 6 (50 %) пациентов имели самую распространенную мутацию c.1934_1935insG (p.G646Wfs*12; rs1085307856; COSV60102155), что соответствует данным литературы. Остальные 6 пациентов имели другие варианты мутаций, 3 из которых (у пациентов № 11, 26, 28) не описаны в литературе и не представлены в базе COSMIC. Все выявленные варианты соматических мутаций приводят к преждевременной терминации синтеза белка (5 из них – мутации со сдвигом рамки считывания и 2 – нонсенс-мутации) и, таким образом, являются патогенными. Уровень VAF мутаций находился в диапазоне 24,0–43,9 %. У пациента № 24 выявлен гетерозиготный вариант c.2996C>T (p.T999M; rs778222400; COSV105193687), который присутствует в базе COSMIC, но в литературе имеется лишь единичное упоминание о том, что он был обнаружен при массивном анализе SNPs в образце карциномы от пациента с ампулярным раком (распространенность, по данным ALFA, 0,005 %) [13]. Данных о влиянии этого варианта на исход МФ нами не найдено.

Таргетное NGS с помощью генетической панели SOPHiA Myeloid Solution позволило выявить у 11 из 13 проанализированных NGS пациентов (с ранее выявленными методом Сэнгера мутациями в гене *ASXL1*) дополнительные сочетанные мутации в данном гене. При этом в экзоне 12 обнаружен 41 вариант (из них 8 патогенные с VAF 1,0–21,8 %), в экзоне 11 – 5 вариантов (из них 2 патогенные с VAF 1,7–2,3 %), в экзоне 9 – 1 возможно патогенный вариант и 1 вариант неопределенного значения. VAF для 38 из 41 дополнительного *ASXL1* варианта, выявленного методом NGS, не превышала 2,5 % (информация не приведена). Три из 41 варианта имели VAF выше 2,5 % и, по данным платформы SOPHiA, относятся к патогенным вариантам, приводя к ранней терминации синтеза соответствующего белка. Так, у пациента № 1 помимо основной наиболее распространенной прогностической мутации c.1934_1935insG (p.G646Wfs*12; rs1085307856; COSV60102155; VAF 28,8 %) была найдена патогенная мутация c.2077C>T (p.R693*; rs373221034; COSV60102332; VAF 6,6 %), а у пациента № 26 кроме выявленной методом Сэнгера мутации c.2445_2449delGTCTC (p.L817Gfs*3; VAF 24,0 %) обнаружены 2 патогенные мутации (c.2632delA; p.S878Vfs*8; VAF 8,4 % и c.4238T>A; p.L1413*; VAF 21,8 %). Все 3 обнаруженные у пациента № 26 мутации не описаны ранее в литературе и отсутствуют в базе данных COSMIC. Можно предположить, что каждый из выявленных вариантов мутантных аллелей, приводящих к ранней терминации, вносит свой вклад в суммарный патогенный эффект, который будет зависеть как от количества патогенных вариантов, так и от VAF. В литературе также описаны случаи присутствия более одной мутации в гене *ASXL1* у пациентов с МФ. При этом отмечается постепенное накопление различных вариантов мутаций в гене *ASXL1* при переходе из истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии в МФ и далее в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [14].

Оценку выживаемости в группах обследуемых нами пациентов с диагнозом МФ проводили в зависимости как от сочетания драйверных (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) и прогностических (*ASXL1*) мутаций, так и от наличия только мутаций *ASXL1*. Результаты оценки выживаемости в зависимости от сочетания драйверных и прогностических (*ASXL1*) мутаций приведены на рис. 1.

Пациенты обеих групп несли хотя бы одну драйверную мутацию и различались по *ASXL1*-статусу. Продолжительность жизни пациентов в группе с наличием какой-либо драйверной мутации в сочетании с мутацией *ASXL1* от момента постановки диагноза до настоящего времени или до момента летального исхода составила 27–228 мес (медиана 84 мес). Продолжительность жизни пациентов в группе с наличием какой-либо драйверной мутации и отсутствием мутации *ASXL1* от момента постановки диагноза до настоящего времени или до момента летального исхода составила 21–359 мес (медиана 70 мес). При этом на данный момент статистически значимых различий в исследуемой выборке не выявлено.

Результаты оценки выживаемости в группах обследуемых пациентов с диагнозом МФ в зависимости от наличия мутаций в гене *ASXL1* приведены на рис. 2.

При этом учитывали число живых и умерших пациентов групп *ASXL1*(–) и *ASXL1*(+), а также продолжительность их жизни в месяцах от момента постановки диагноза до настоящего времени или до момента

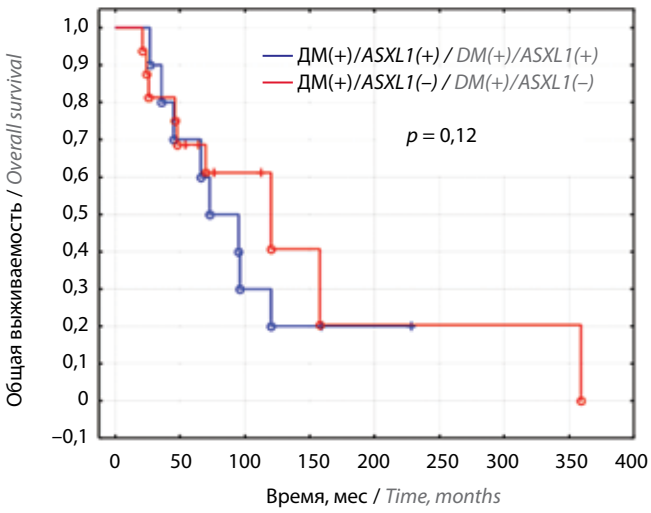

Рис. 1. *Анализ общей выживаемости пациентов с миелофиброзом по методу Каплана–Майера в зависимости от наличия драйверных и прогностических мутаций (Cox's F-Test, p = 0,12). ДМ – любая драйверная мутация*

Fig. 1. *Overall survival of patients with myelofibrosis according to the Kaplan–Meier method, depending on the presence of driver and prognostic mutations (Cox's F-Test, p = 0.12). DM – any of the driver mutations*

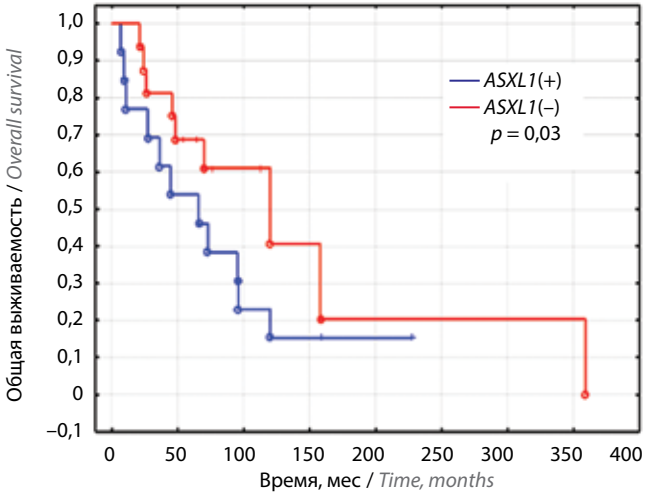

Рис. 2. *Анализ общей выживаемости пациентов с миелофиброзом по методу Каплана–Майера в зависимости от ASXL1-статуса (Cox's F-Test, p = 0,03)*

Fig. 2. *Overall survival of patients with myelofibrosis according to the Kaplan–Meier method, depending on ASXL1 status (Cox's F-Test, p = 0.03)*

летального исхода. В группу *ASXL1*(–) вошли 16 пациентов, из них на сегодняшний день живы 7 (43,8 %) человек, продолжительность жизни от момента постановки диагноза до настоящего времени составила 54–112 мес (медиана 76 мес). В данной группе 9 (56,2 %) пациентов умерли, продолжительность жизни с момента постановки диагноза до момента смерти составила 21–359 мес (медиана 48 мес). В группу *ASXL1*(+) вошли 13 пациентов, из них на сегодняшний день живы 2 (15,4 %) человека, продолжительность жизни от момента постановки диагноза до настоящего времени составила 159 и 228 мес (медиана 193,5 мес). В данной группе 11 (84,6 %) пациентов умерли, продолжительность жизни с момента постановки диагноза до момента смерти составила 7–120 мес (медиана 45 мес).

Обсуждение

Центральным патогенным механизмом МФ является конститутивная активация пути JAK/STAT, приводящая к изменениям экспрессии генов, которые вызывают патологическую миелопролиферацию и дальнейшее функциональное нарушение костного мозга. Большинство пациентов (90 %) с МФ имеют 1 из 3 классических активирующих мутаций: *JAK2*, *CALR* или *MPL*. Их частота при МФ составляет 50–60 % для *JAK2*V617F, 20–25 % для *CALR* и 6–7 % для *MPL*. Приблизительно у 10–15 % пациентов с МФ не экспрессируется ни одна из 3 драйверных мутаций [14]. Встречаемость драйверных мутаций в исследуемой нами группе пациентов с МФ согласуется с данными литературы.

Мутация *JAK2*V617F представляет собой соматическую мутацию, приводящую к замене валина на фенилаланин в кодоне 617, что вызывает конститутивную активацию нижележащих сигнальных систем в JAK/STAT-пути и неконтролируемый рост клеток. В проведенном нами исследовании мутация *JAK2*V617F обнаружена у 20 (68,9 %) из 29 пациентов. Помимо наиболее распространенной мутации в гене *JAK2* у 2 из 13 проанализированных NGS пациентов был выявлен герминальный вариант c.3188G>A (p.R1063H; rs41316003), который связывают со случаями наследственных эритроцитозов. Мутация расположена за пределами основного регуляторного домена, а именно во 2-м протеин-киназном домене белка JAK2, поэтому замена может изменить чувствительность клеток к эритропоэтину и, следовательно, способствовать пролиферации. Кроме этого, замену p.R1063H связывают с усилением JAK2-активности, хотя и намного слабее, чем *JAK2*V617F [15]. Как упоминалось выше, в нашем исследовании мутация c.3188G>A была обнаружена у 2 пациентов. Значения показателей красного кровяного ростка у данных пациентов, как и у других пациентов с МФ, на момент постановки диагноза были снижены. Оба пациента к настоящему моменту погибли и, таким образом, не представляется возможным оценить вклад выявленной, ассоциированной с наследственным эритроцитозом мутации на показатели крови в период жизни пациентов до начала развития МФ.

Соматическая мутация p.W515L/K в гене *MPL*, кодирующем рецептор тромбопоэтина, приводит к гиперчувствительности рецептора к тромбопоэтину с последующей конститутивной активацией JAK/STAT-пути, обеспечивая цитокин-независимый рост миелоидных клеток [16]. В нашем исследовании мутация в гене *MPL* была выявлена у 3 (10,3 %) пациентов, диапазон VAF составил от 13,0 до 64,3 %. При этом вариант p.W515L

выявлен у 2 пациентов, а вариант p.W515K – у 1. Интересно отметить, что у пациента № 8 мутация в гене *MPL* обнаружена в сочетании с наиболее частой драйверной мутацией p.V617F в гене *JAK2* и при этом уровень VAF обеими мутациями был выше 10 % (22,2 и 14,6 % соответственно).

Мутации гена *CALR*, кодирующего шаперон эндоплазматического ретикулума, приводят к сдвигу рамки считывания, в результате чего образуется новая С-концевая последовательность, не содержащая кальций-связывающих сайтов и KDEL-последовательности. Это наделяет мутантный CALR свойством усиления функции, что в конечном итоге приводит к активации рецептора тромбопоэтина, фосфорилированию JAK2 и конститутивной активации JAK/STAT. К настоящему времени в гене *CALR* выявлено более 50 различных вариантов мутаций, среди которых наиболее распространенными являются делеция 52 пар оснований (тип 1: c.1099_1150del; p.L367Tfs*46; rs1555760738; COSV57116546) и вставка 5 пар оснований (тип 2: c.1154_1155insTTGTC; p.K385Nfs*47; rs765476509; COSV57116551). Встречаемость этих 2 мутаций составляет 88 % всех мутаций в гене *CALR*. Оставшиеся 12 % включают другие варианты делеций/вставок или их комбинаций, которые либо уникальны, либо обнаружены у небольшого числа пациентов [16].

В нашем исследовании мутации в гене *CALR* были выявлены у 4 (13,8 %) из 29 обследованных пациентов, диапазон VAF составил от 34,0 до 46,0 %. При этом 3 из 4 пациентов имели наиболее распространенные варианты мутаций, а у 1 пациентки были обнаружены 2 новые сочетанные мутации (c.1128_1129insCTTTGCTT (p.K377Lfs*56) и c.1131_1133delAGA (p.E378del)), располагающиеся в области с частыми онкогенными мутациями. В результате выявленных у пациентки мутаций происходит сдвиг рамки считывания так же, как и при других описанных в литературе мутациях *CALR*, поэтому можно предполагать, что новые мутации *CALR* имеют такое же значение для онкогенности, как и другие известные мутации в данном гене [12].

Биологические процессы, вызывающие МФ и способствующие его развитию, не ограничиваются только аномалиями передачи сигналов JAK/STAT, но также зависят от измененной экспрессии генов посредством метилирования ДНК, модификаций гистонов и др. Мутации в эпигенетических регуляторах распространены при МФ, при этом целевое секвенирование выявило мутации у 81 % пациентов [17]. В нашем исследовании у 12 (41,4 %) из 29 обследованных пациентов были обнаружены соматические мутации в гене *ASXL1*, диапазон VAF составил от 24,0 до 45,4 %. У 9 из 12 пациентов выявленные мутации описаны в литературе и представлены в базе COSMIC. Данные мутации приводят к преждевременной терминации синтеза белка, из-за чего экспрессируется укороченный белок, опосредованно приводящий к нарушению миелоидной дифференцировки, способствуя развитию МПН. У 3 из 12 пациентов выявлены новые мутации в гене *ASXL1* (рис. 3).

Поскольку все 3 новых варианта мутаций *ASXL1* локализованы в той же области, что и изученные ранее мутации, ведут к сдвигу рамки считывания, образованию раннего стоп-кодона и выявлены у пациентов с подтвержденным диагнозом МФ, то можно предполагать, что они также, как и другие отраженные в базе COSMIC неблагоприятные варианты *ASXL1*, являются патогенными.

Для определения тактики лечения пациентов с МФ важна оценка прогноза. Для этого существуют специальные прогностические шкалы риска на основе баллов, которые постоянно дополняются. Лишь в MIPSS был включен анализ как драйверных, так и прогностических маркеров. Так, к неблагоприятным прогностическим маркерам относят наличие мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*, а также тринегативные случаи МФ, причем последнее вносит больший вклад в расчет риска, чем наличие мутаций [5]. Несмотря на то что общая выживаемость у *ASXL1*(+)-пациентов существенно ниже, чем у *ASXL1*(–), продолжительность жизни пациентов с наличием какой-либо драйверной мутации всегда больше, чем продолжительность жизни тринегативных пациентов вне зависимости от *ASXL*-статуса [18]. Как упоминалось выше, в нашем исследовании 3 пациента оказались тринегативными (№ 3, 5 и 24) и *ASXL1*(+). У пациентов № 3 и 5 при таргетном NGS не выявлено дополнительных мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*, а для пациента № 24 таргетное NGS не проводилось. Продолжительность жизни всех 3 пациентов (медиана 9 мес) оказалась меньше медианы общей выживаемости *ASXL1*(+)-пациентов (медиана 45 мес). Также можно отметить, что мутации *ASXL1* в сочетании с драйверными мутациями выявлены у 6 из 20 *JAK2V617F*(+)-пациентов, у 2 из 3 *MPL*(+)-пациентов и у 3 из 4 *CALR*(+)-пациентов. По данным литературы, наличие мутации в гене *CALR* для пациентов с МФ имеет благоприятный прогноз и выживаемость таких пациентов не зависит от статуса мутации *ASXL1* [18].

При оценке общей выживаемости в группах обследуемых пациентов с диагнозом МФ, проведенной в зависимости от сочетания драйверных (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) и прогностических (*ASXL1*) мутаций, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,12$) (см. рис. 1). В то же время оценка выживаемости пациентов в зависимости от *ASXL1*-статуса показала, что при наличии мутаций в гене *ASXL1* медиана выживаемости составила 45 (7–120) мес, тогда как при отсутствии мутаций – 48 (21–359) мес ($p = 0,03$) (см. рис. 2). Это позволяет предполагать, что присутствие мутации в гене *ASXL1* является неблагоприятным фактором течения заболевания.

По данным литературы, 17 % пациентов с МФ умирают из-за прогрессирования в ОМЛ. Медиана общей выживаемости таких пациентов в бластной

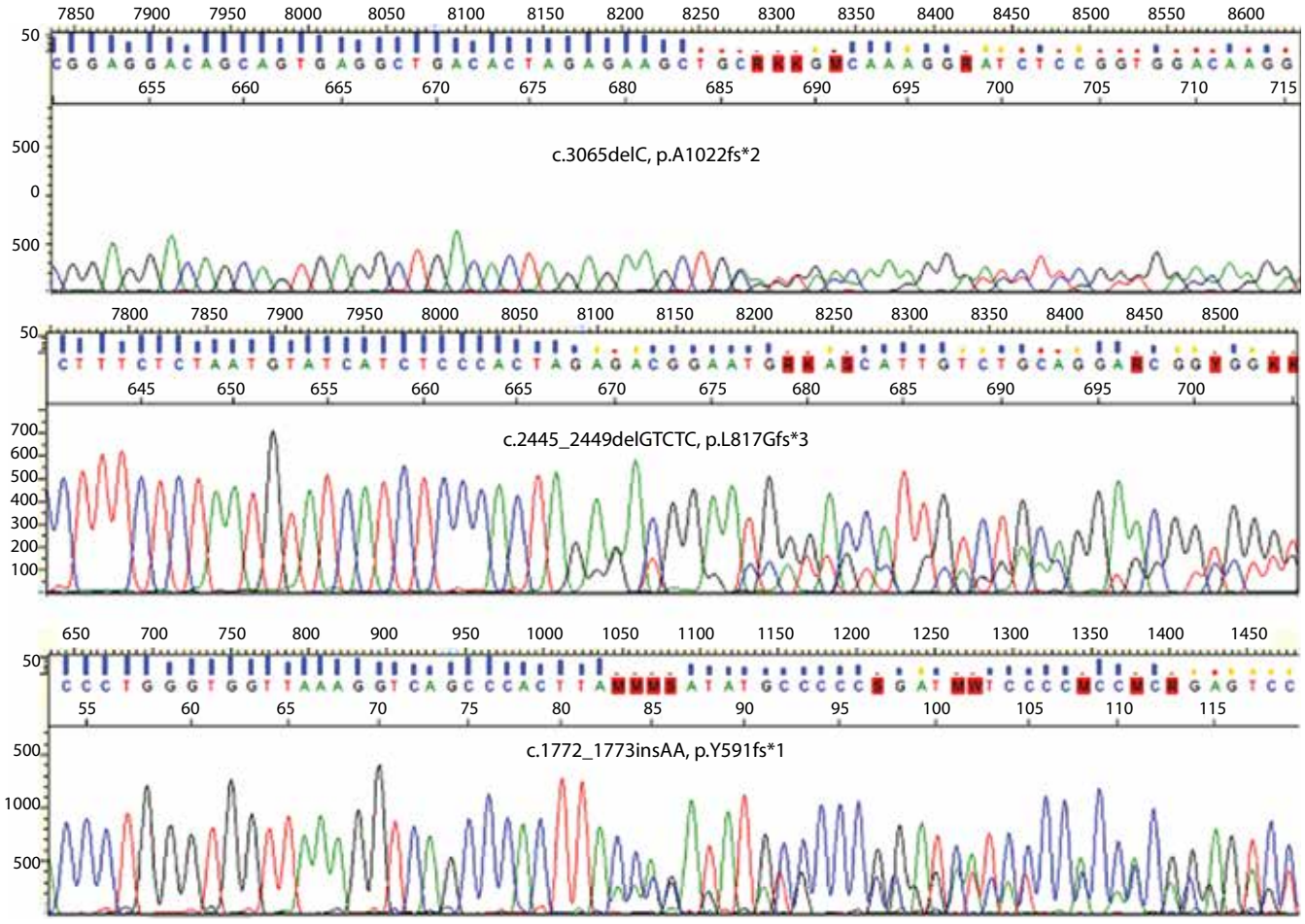

Рис. 3. *Результаты секвенирования ДНК от пациентов № 11, 26 и 28 с новыми мутациями в экзоне 12 гена ASXL1: c.3065delC, p.A1022fs*2; c.2445_2449delGTCTC, p.L817Gfs*3 и c.1772_1773insAA, p.Y591fs*1 соответственно*

Fig. 3. *DNA sequencing results from patients No. 11, 26 and 28 with new mutations in exon 12 of the ASXL1 gene: c.3065delC, p.A1022fs*2; c.2445_2449delGTCTC, p.L817Gfs*3 and c.1772_1773insAA, p.Y591fs*1, respectively*

фазе составляет 3,6 (0–122) мес [19]. В фазе бластного криза генетические изменения встречаются в 3 раза чаще, чем при хронической фазе. В исследовании R.M. Scherber, R.A. Mesa выявлен ряд генов, мутации в которых ассоциированы как с ОМЛ, так и с МФ, особенно при прогрессировании заболевания или в фазу бластного криза. В эту группу вошли следующие гены: *ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *NRAS*, *KIT*, *RUNX1*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*, *ZRSR2* [20]. Наличие соматических мутаций в данных генах у пациентов с МФ может предполагать потенциальную возможность трансформации в ОМЛ, а рост VAF в динамике заболевания будет демонстрировать клональную эволюцию.

В представленной нами выборке пациентов с МФ по результатам наблюдения на сегодняшний день у 4 из 29 пациентов произошел переход из МФ в ОМЛ, а у 1 пациента – в хронический миеломоноцитарный лейкоз. Медиана выживаемости в данной группе составила 18 (8–30) мес. Для 4 из указанных 5 пациентов (3 пациента (№ 1, 4 и 8) с переходом из МФ в ОМЛ и 1 пациент (№ 29) с переходом из МФ в хронический миеломоноцитарный лейкоз) было проведено таргетное NGS с помощью генетической панели SOPHiA Myeloid Solution. Как было указано выше, панель включает анализ различных экзонов в 30 генах, но здесь в соответствии с рекомендациями R.M. Scherber, R.A. Mesa [20] приводятся данные анализа 12 генов, мутации в которых могут быть ассоциированы с переходом из МФ в ОМЛ. Нужно отметить, что у 3 (№ 1, 8 и 29) из 4 проанализированных NGS пациентов ранее методом Сэнгера были выявлены «основные» мутации в гене *ASXL1* с уровнем нагрузки 28,8; 36,9 и 43,9 % соответственно.

Далее приводится информация о дополнительных мутациях, выявленных методом NGS. Так, у 2 из 4 проанализированных NGS пациентов были обнаружены дополнительные мутации в *ASXL1*, у 2 из 4 – в *TET2*, у 1 из 4 – в *KIT*, у 1 из 4 – в *DNMT3A*, у 1 из 4 – в *CBL*, которые, по данным платформы SOPHiA, относятся к патогенным и вероятно патогенным вариантам. В частности, у пациента № 1 в образце после развития бластного криза в гене *ASXL1* дополнительно обнаружены мутация c.2077C>T (p.R693*; rs373221034; COSV60102332; VAF 6,6 %) и мутация c.4030T>C (p.S1344P; VAF 2,5 %),

которая не описана ранее в литературе и отсутствует в базе данных COSMIC. Также мутация c.2077C>T была найдена и у пациента № 8 в образце после развития бластного криза с VAF 35,9 %. С учетом того что данную мутацию напрямую связывают с лейкемогенезом [21], можно предполагать ее участие в процессе перехода из МФ в ОМЛ у этих 2 пациентов. Также у пациента № 8 в том же образце в гене *ASXL1* обнаружена мутация c.1782C>A (p.C594*; rs755974145; COSV60106156; VAF 2 %), которую, по данным литературы, находили в доминантном лейкемическом клоне у пациентов с ОМЛ с нормальным кариотипом [22]. В гене *TET2* у пациентки № 4 в образце после развития бластного криза была найдена мутация c.3951delA (p.E1318Rfs*45; COSV54413882; VAF 4,1 %), которую выявляли при полноэкзонном секвенировании у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом [23], а также у пациента № 29 в обеих пробах до и после развития бластного криза выявлена мутация c.2599T>C (p.Y867H; rs144386291; COSV54409754; VAF 46,1 и 50,7 % соответственно). В гене *KIT* у пациента № 4 в образце после развития бластного криза была найдена мутация c.199A>G (p.W67A; VAF 3 %), которая не описана ранее в литературе и отсутствует в базе данных COSMIC. В гене *DNMT3A* у пациента № 4 в образце после развития бластного криза была найдена мутация c.2204A>G (p.Y735C; rs147828672; COSV53036596; VAF 3,3 %), которая упомянута во многих публикациях как одна из ряда «опасных» мутаций в гене при ОМЛ [24]. В гене *CBL* у пациента № 29 в образце после развития бластного криза была найдена мутация c.1139T>C (p.L380P; COSV50630049; VAF 84,6 %). Важно отметить, что в образце ДНК данного пациента до развития бластного криза эта мутация отсутствовала. Также на фоне появления этой мутации уровень VAF *JAK2*V617F у данного пациента снизился с 38,4 до 3,6 %, что напрямую указывает на клональную эволюцию в бластной фазе заболевания. Подобный случай был описан у пациента с прогрессирующим МФ, у которого за 3 года мутация в гене *CBL* полностью вытеснила p.V617F [25].

Заключение

В ходе проведенной работы по анализу соматических мутаций у пациентов с МФ драйверные мутации в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL* были найдены у 26 из 29 пациентов, а прогностические мутации в гене *ASXL1* – у 12 из 29 пациентов. Проведенное таргетное NGS для 13 из 29 пациентов позволило выявить дополнительные генетические варианты, способствующие пониманию механизма развития и течения заболевания. При оценке общей выживаемости в группах обследуемых пациентов с диагнозом МФ, проведенной в зависимости от сочетания драйверных (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) и прогностических (*ASXL1*) мутаций, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,12$). Это, по-видимому, обусловлено небольшим размером выборки. В то же время оценка выживаемости пациентов в зависимости от *ASXL1*-статуса показала, что при наличии мутаций в гене *ASXL1* медиана выживаемости составила 45 (7–120) мес, тогда как при отсутствии мутаций – 48 (21–359) мес ($p = 0,03$). Таким образом, можно предполагать, что присутствие мутации в гене *ASXL1* является неблагоприятным фактором течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luque Paz D., Riou J., Verger E. et al. Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of *ASXL1* mutations: a FIM study. Blood Adv 2021;5(5):1442–51. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003444
2. Morishita S., Ochiai T., Misawa K. et al. Clinical impacts of the mutational spectrum in Japanese patients with primary myelofibrosis. Int J Hematol 2021;113(4):500–7. DOI: 10.1007/s12185-020-03054-x
3. Morsia E., Gangat N. Myelofibrosis: challenges for preclinical models and emerging therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets 2021;25(3):211–22. DOI: 10.1080/14728222.2021.1915992
4. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J 2018;8(2):15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
5. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edn. 2020). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
6. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia 2013;27(9):1861–9. DOI: 10.1038/leu.2013.119
7. Abdel-Wahab O., Adli M., LaFave L.M. et al. *ASXL1* mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. Cancer Cell 2012;22(2):180–93. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.032
8. Alvarez Argote J., Dasanu C.A. *ASXL1* mutations in myeloid neoplasms: pathogenetic considerations, impact on clinical outcomes and survival. Curr Med Res Opin 2018;34(5):757–63. DOI: 10.1080/03007995.2016.1276896
9. Larsen T.S., Christensen J.H., Hasselbalch H.C. et al. The *JAK2* V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. Br J Haematol 2007;136(5):745–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06497.x

10. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Количественное определение мутации V617F в гене *JAK2* методом пиросеквенирования. Клиническая лабораторная диагностика 2014;59(11):60–3.
Dunaeva E.A., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. The quantitative testing of V617F mutation in gene *JAK2* using pyrosequencing technique. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2014;59(11):60–3. (In Russ.).
11. Субботина Т.Н., Харсекина А.Е., Дунаева Е.А. и др. Использование гетеродуплексного анализа и пиросеквенирования в алгоритме диагностики истинной полицитемии, ассоциированной с соматическими мутациями в 12 экзоне гена *JAK2*. Лабораторная служба 2017;6(1):29–33. DOI: 10.17116/labs20176129-33
Subbotina T.N., Kharsekina A.E., Dunaeva E.A. et al. Heteroduplex analysis and pyrosequencing in the diagnostic algorithm of polycythemia vera associated with *JAK2* exon 12 mutations. Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service 2017;6(1):29–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/labs20176129-33
12. Субботина Т.Н., Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е. и др. Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в 9 экзоне гена *CALR* у пациентов с Ph-МПН. Онкогематология 2021;16(2):48–55. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55
Subbotina T.N., Kurochkin D.V., Maslyukova I.E. et al. Application of heteroduplex analysis for *CALR* mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55
13. Stein B.L., Williams D.M., O'Keefe C. et al. Disruption of the *ASXL1* gene is frequent in primary, post-essential thrombocytosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocytosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes. Haematologica 2011;96(10):1462–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.04559
14. Szuber N., Tefferi A. Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. Curr Opin Hematol 2018;25(2):129–35. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000406
15. Kapralova K., Horvathova M., Pecquet C. et al Cooperation of germ line *JAK2* mutations E846D and R1063H in hereditary erythrocytosis with megakaryocytic atypia. Blood 2016;128(10):1418–23. DOI: 10.1182/blood-2016-02-698951
16. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med 2006;3(7):e270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030270
17. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. Blood Adv 2016;1(2):105–11. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000208
18. Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Фоминых М.С. и др. Современные генетические модели оценки прогноза при первичном миелофиброзе. Клиническая онкогематология 2019;12(4):391–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-391-397
Polushkina L.B., Shuvaev V.A., Fominykh M.S. et al. Current genetic models for prediction of primary myelofibrosis. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2019;12(4):391–7. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-391-397
19. Tefferi A., Mudireddy M., Mannelli F. et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. Leukemia 2018;32(5):1200–10. DOI: 10.1038/s41375-018-0019-y
20. Scherber R.M., Mesa R.A. Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019;2019(1):630. DOI: 10.1182/hematology.201900100
21. Ferrer-Marín F., Bellosillo B., Martínez-Avilés L. et al. Leukemic transformation driven by an *ASXL1* mutation after a JAK2V617F-positive primary myelofibrosis: clonal evolution and hierarchy revealed by next-generation sequencing. J Hematol Oncol 2013;6:68. DOI: 10.1186/1756-8722-6-68
22. Conte N., Varela I., Grove C. et al. Detailed molecular characterisation of acute myeloid leukaemia with a normal karyotype using targeted DNA capture. Leukemia 2013;27(9):1820–5. DOI: 10.1038/leu.2013.117
23. Mason C.C., Khorashad J.S., Tantravahi S.K. et al. Age-related mutations and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia 2016;30(4):906–13. DOI: 10.1038/leu.2015.337
24. Park D.J., Kwon A., Cho B.S. et al. Characteristics of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. Blood Res 2020;55(1):17–26. DOI: 10.5045/br.2020.55.1.17
25. Grand F.H., Hidalgo-Curtis C.E., Ernst T. et al. Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. Blood 2009;113(24):6182–92. DOI: 10.1182/blood-2008-12-194548

Вклад авторов

Т.Н. Субботина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение статьи;
И.Е. Маслюкова, К.С. Семащенко, Г.А. Ходос, Д.В. Курочкин, А.А. Шалёва: получение данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.А. Михалёв, Е.В. Васильев, М.Г. Осадчая: предоставление материалов для исследования, анализ полученных данных;
Е.А. Дунаева, А.С. Есьман: получение данных, анализ полученных данных;
К.О. Миронов: научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

T.N. Subbotina: research design development, article editing, article approval;
I.E. Maslyukova, K.S. Semashchenko, G.A. Khodos, D.V. Kurochkin, A.A. Shalyova: obtaining data, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.A. Mikhalev, E.V. Vasiliev, M.G. Osadchaya: providing materials for research, analysis of the obtained data;
E.A. Dunaeva, A.S. Esman: obtaining data, analysis of the obtained data;
K.O. Mironov: article editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: https://orcid.org/0000-0001-7790-5033
И.Е. Маслюкова / I.E. Maslyukova: https://orcid.org/0000-0003-1323-2612
К.С. Семащенко / K.S. Semashchenko: https://orcid.org/0000-0002-8735-2716
Г.А. Ходос / G.A. Khodos: https://orcid.org/0000-0002-4726-3102
Д.В. Курочкин / D.V. Kurochkin: https://orcid.org/0000-0003-1063-7702
А.А. Шалёва / A.A. Shalyova: https://orcid.org/0000-0002-2505-5978
М.А. Михалёв / M.A. Mikhalev: https://orcid.org/0000-0003-3769-3405

Е.В. Васильев / E.V. Vasiliev: https://orcid.org/0000-0003-3780-3758
М.Г. Осадчая / M.G. Osadchaya: https://orcid.org/0000-0002-4942-4299
Е.А. Дунаева / E.A. Dunaeva: https://orcid.org/0000-0002-4477-8506
А.С. Есьман / A.S. Esman: https://orcid.org/0000-0002-5456-7649
К.О. Миронов / K.O. Mironov: https://orcid.org/0000-0001-8207-9215

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.
Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 10 от 01.02.2017.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics.
The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency. Protocol No. 10 dated 01.02.2017.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.11.2022. **Принята к публикации:** 17.01.2023.
Article submitted: 25.11.2022. **Accepted for publication:** 17.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87

CC BY 4.0

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы

И.Н. Дьяков

АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; Россия, 109052 Москва, Подъемная ул., 12, стр. 1;
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5а

Контакты: Илья Николаевич Дьяков *dyakov.ilya@npcpharmec.ru*

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях системы здравоохранения России с учетом используемых в настоящее время терапевтических практик в онкогематологии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ данных литературы. Выполнен клинико-экономический анализ (инкрементный анализ «затраты–эффективность», прецедентный подход) с использованием оценки чувствительности. Источниками данных об эффективности анализируемых препаратов служили публикации о проведенных клинических исследованиях, о стоимости препаратов – государственный реестр предельных отпускных цен, данные компании-производителя.

Результаты. Выполнен инкрементный анализ «затраты–эффективность» с использованием прецедентного подхода со сравнением стоимости добавленного года жизни без прогрессии (ICER). В качестве препарата сравнения был выбран препарат брентуксимаб ведотин, уже включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и обеспечиваемый за счет бюджетных средств. Установлено, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении в 1-й линии терапии препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на 60,8 %, или на 41,6 млн руб., ниже, чем затраты на добавленный год жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин в комбинации с доксорубицином, винбластином и дакарбазином в 1-й линии терапии у пациентов с $CD30^+$-классической лимфомой Ходжкина. Оценка чувствительности показала устойчивость полученных результатов клинико-экономического анализа к колебанию параметров стоимости препаратов, входящих в состав сравниваемых режимов терапии. Результаты были чувствительны к изменению эффективности сравниваемых режимов терапии.

Заключение. Полученные результаты клинико-экономического анализа продемонстрировали, что использование лекарственного средства полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в 1-й линии терапии в условиях системы здравоохранения России экономически целесообразно.

Ключевые слова: полатузумаб ведотин, диффузная В-крупноклеточная лимфома, прецедентный подход, клинико-экономический анализ, 1-я линия терапии, стоимость года жизни без прогрессии

Для цитирования: Дьяков И.Н. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Онкогематология 2023;18(1):76–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87

Comparative clinical and economic evaluation of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma

I.N. Dyakov

Scientific and Practical Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics Problems; Build. 1, 12 Pod'emnaya St., Moscow 109052, Russia;
I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow 105064, Russia

Contacts: Ilya Nikolaevich Dyakov *dyakov.ilya@npcpharmec.ru*

Aim. To assess the pharmacoeconomic feasibility of using polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian healthcare system, taking into account the currently used therapeutic practices in oncohematology.
Materials and methods. The design of the study is a retrospective analysis of literature data. Clinical and economic analysis (incremental cost–effectiveness analysis, case-based approach) was performed using sensitivity assessment. The sources of data on the effectiveness of the analyzed drugs were publications on clinical trials, on the cost of drugs – the state register of maximum selling prices, data from the manufacturer.
Results. An incremental cost–effectiveness analysis was performed using a case-based approach comparing the cost of progression-free life-year gained. Brentuximab vedotin, already included in the list of vital and essential drugs and provided at the expense of budgetary funds, was chosen as the reference drug. It has been established that the cost of progression-free life-year gained (ICER) with the use of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma by 60.8 %, or 41.6 million rubles, lower than the cost of progression-free life-year gained when using brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine in the 1st line therapy of patients with CD30-positive classical Hodgkin's lymphoma. Sensitivity assessment showed the stability of the obtained results of clinical and economic analysis to changes in the cost of drugs in compared therapy regimens. The results were sensitive to changes in the efficacy of the compared regimens.
Conclusion. The obtained results of the clinical and economic analysis demonstrated that the use of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian healthcare system is economically appropriate.

Keywords: polatuzumab vedotin, diffuse large B-cell lymphoma, case-based approach, clinical and economic analysis, first-line therapy, cost of progression-free life-year

For citation: Dyakov I.N. Comparative clinical and economic evaluation of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):76–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани составляют 5,7 % [1]. По данным на 2018 г., их распространенность составила 151,7 на 100 тыс. населения [1].

Диффузную В-крупноклеточную лимфому выявляют в 30 % всех случаев неходжкинских лимфом [2]. Для этого заболевания характерна высокая биологическая и клиническая гетерогенность. При этом возможные варианты 1-й линии терапии весьма ограниченны. В настоящее время стандартом индукционной терапии является режим CHOP с различными модификациями [3]. Ключевым достижением последних лет стало добавление к терапии иммунобиологического препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональные антитела к CD20 [4]. Тем не менее в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов согласно международному прогностическому индексу (IPI) у 20–50 % больных формируется рефрактерность к режиму ритуксимаб + CHOP (R-CHOP) или же на фоне полного ответа на терапию развиваются рецидивы заболевания [5, 6]. После первого рецидива стратегия дальнейшей терапии зависит от того, можно ли провести аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В условиях здравоохранения процедуру ауто-ТГСК получают лишь небольшое число пациентов в возрасте до 60 лет. При этом выбор 2-й линии терапии осложнен наличием миело- и экстрамедуллярной токсичности у имеющихся режимов химиотерапии [7].

Нужно отметить, что частота ответа на терапию спасения с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК составляет всего 30–40 % [8], причем у 50 % пациентов, получивших такое лечение, впоследствии развивается рецидив заболевания.

В действующих клинических рекомендациях России основной рекомендацией для лекарственной терапии впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомы является применение схемы R-CHOP [9]. В то же время в настоящее время доступны инновационные иммунобиологические препараты на основе

антител, конъюгированных с антимитотическим агентом, для лечения онкогематологических заболеваний.

Один из таких препаратов – полатузумаб ведотин – первый в своем классе препарат для лечения взрослых пациентов с впервые выявленной (ранее нелеченной) диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Это CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимитотический агент (монометилауристатин Е, MMAE) к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из MMAE, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (IgG1) посредством расщепляемого линкера. Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, расположенному на поверхности В-клеток. Экспрессия CD79b происходит только на В-лимфоцитах (за исключением плазматических клеток), в том числе на злокачественных В-клетках. CD79b экспрессируется в >95 % случаев диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется; линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление MMAE внутрь клетки. MMAE связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индукции апоптоза [10].

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» (breakthrough therapy designation, BTD) в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, впоследствии показания для его применения были расширены на 1-ю линию терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы [11, 12].

С учетом высокой потребности в инновационных подходах в онкогематологии регистрация препарата полатузумаб ведотин в России и включение его в перечни лекарственных препаратов, обеспечиваемых за счет бюджетных средств, являются весьма своевременными и актуальными.

Цель исследования – оценка фармакоэкономической целесообразности применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях системы здравоохранения России с учетом используемых в настоящее время терапевтических практик в онкогематологии.

Материалы и методы

Полатузумаб ведотин является первым и единственным препаратом в своем классе с показанием к применению в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) для 1-й линии лечения взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [10]. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) [13, 14], возможно применение прецедентного подхода для анализа соотношения затрат и эффективности [13], в рамках которого проводится сопоставление инкрементных показателей «затраты–эффективность» (ICER) для предлагаемого к включению в перечень лекарственного препарата полатузумаб ведотин и другого лекарственного препарата, применяемого при заболевании, входящем в тот же класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), включенного в целевой перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В качестве препарата сравнения был выбран единственный препарат того же класса (конъюгат моноклонального антитела и митостатического агента MMAE), включенный в перечень ЖНВЛП, – брентуксимаб ведотин [15]. Показанием для применения этого препарата в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином является лечение в 1-й линии пациентов с классической $CD30^+$-лимфомой Ходжкина IV стадии, ранее не получавших терапию [15]. Это конъюгат моноклонального антитела к CD30 и противоопухолевого агента, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. У пациентов с классической лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Эта экспрессия не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации.

Оба препарата сравнения должны вводиться квалифицированным медицинским персоналом в лечебно-профилактическом учреждении. Рекомендуемая доза препарата полатузумаб ведотин составляет 1,8 мг/кг каждые 3 нед в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном на протяжении 6 циклов. В 1-й день каждого цикла после введения преднизолона препараты полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид и доксорубицин можно вводить в любой последовательности. Рекомендуемая доза препарата брентуксимаб ведотин составляет 1,2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин в 1-й и 15-й дни каждого цикла на протяжении 6 циклов.

В рамках прецедентного подхода сравнивали показатели ICER, рассчитанные на единый критерий эффективности препаратов, – выживаемости без прогрессии в годах. Рассчитывали отношение приращения затрат, обусловленное применением сравниваемых режимов терапии, к приращению выживаемости без прогрессии (добавленным годам жизни без прогрессии).

Для вычленения значений критериев эффективности был проведен поиск литературы в международной базе цитирования Medline через ресурс PubMed.com [16], в результате которого были отобраны публикации, наиболее полно описывающие эффект от применения сравниваемых препаратов: H. Tilly и соавт. [17] и D.J. Straus и соавт. [18]. Указанные публикации использовали для извлечения данных при проведении клинико-экономического анализа.

С учетом режимов терапии, приведенных в указанных источниках, инкрементные показатели рассчитывали следующим образом:

- для препарата полатузумаб ведотин оценивали приращение затрат и эффективности режима терапии Pola-R-CHP в сравнении с R-CHOP (табл. 1);
- для препарата брентуксимаб ведотин оценивали приращение затрат и эффективности режима терапии A-AVD в сравнении с ABVD (см. табл. 1).

Длительность исследований, использованных для определения значений критериев эффективности для проведения анализа, различалась. Показатели выживаемости без прогрессии представлены в виде доли пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии» на указанный временной интервал. Нужно отметить, что в исследовании D.J. Straus и соавт. использовался показатель модифицированной выживаемости без прогрессии [18]. Поскольку различия между критериями эффективности в сравниваемых исследованиях связаны с особенностями подхода к интерпретации состояния «прогрессирование заболевания», при проведении анализа было сделано допущение, что указанными различиями можно пренебречь.

Временной горизонт анализа выбирали исходя из выживаемости без прогрессии пациентов при применении сравниваемых медицинских технологий. Поскольку при сравниваемых нозологиях периоды, для которых оценивалась выживаемость без прогрессии, значительно различались, было принято решение проводить оценку для фиксированного периода, соответствующего периоду бюджетного планирования и составляющего 3 года. Таким образом, горизонт клинико-экономического анализа составил 3 года.

В исследовании H. Tilly и соавт. доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии» была оценена через 2 года после рандомизации [17], тогда как в исследовании D.J. Straus и соавт. – через 5 лет после рандомизации [18]. Для сопоставления достигнутых критериев эффективности для одинакового временно́го интервала при сравниваемых медицинских технологиях в рамках горизонта исследования (3 года) необходимо было спрогнозировать долю пациентов, выживших без прогрессии на каждом временно́м отрезке, соответствующем по продолжительности циклу химиотерапии: для исследования H. Tilly и соавт. [17] – 3 нед; для исследования D.J. Straus и соавт. [18] – 4 нед. В проводимом анализе оценивали прямые затраты на сравниваемые режимы противоопухолевой терапии (лекарственные затраты на противоопухолевую терапию и затраты на введение) с учетом того, что препараты применяют до прогрессирования заболевания, т. е. учитывали только беспрогрессивную выживаемость.

Долю выживших без прогрессии пациентов оценивали для определения доли пациентов от исходного числа, получающих терапию на каждом временно́м интервале (цикле терапии).

Таблица 1. *Режимы терапии, использованные при расчете инкрементных показателей*

Table 1. *Therapy regimens used in the calculation of incremental parameters*

Режим терапии Therapy regimen	Описание Description
Pola-R-CHP	6 циклов: в 1-й день 21-дневного цикла – полатузумаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг + ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно + циклофосфамид 750 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + преднизолон 100 мг первые 5 дней каждого цикла 2 цикла: ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно 6 cycles: on day 1 of a 21-day cycle – polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg + rituximab 375 mg/m^2 intravenously + cyclophosphamide 750 mg/m^2 + doxorubicin 50 mg/m^2 + prednisolone 100 mg for the first 5 days of each cycle 2 cycles: rituximab 375 mg/m^2 intravenously
R-CHOP	6 циклов: в 1-й день 21-дневного цикла – винкристин 1,4 мг/м^2 (максимально 2 мг) + ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно + циклофосфамид 750 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 2 цикла: ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно 6 cycles: on day 1 of a 21-day cycle – vincristine 1.4 mg/m^2 (maximum 2 mg) + rituximab 375 mg/m^2 intravenously + cyclophosphamide 750 mg/m^2 + doxorubicin 50 mg/m^2 2 cycles: rituximab 375 mg/m^2 intravenously
A-AVD	6 циклов: в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла – брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг + доксорубицин 25 мг/м^2 + винбластин 6 мг/м^2 + дакарбазин 375 мг/м^2 6 cycles: on the 1st and 15th days of a 28-day cycle – brentuximab vedotin 1.2 mg/kg + doxorubicin 25 mg/m^2 + vinblastine 6 mg/m^2 + dacarbazine 375 mg/m^2
ABVD	6 циклов: в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла – блеомицин 10 Ед/м^2 + доксорубицин 25 мг/м^2 + винбластин 6 мг/м^2 + дакарбазин 375 мг/м^2 6 cycles: on the 1st and 15th days of a 28-day cycle – bleomycin 10 U/m^2 + doxorubicin 25 mg/m^2 + vinblastine 6 mg/m^2 + dacarbazine 375 mg/m^2

С этой целью использовали исходные значения выживаемости без прогрессии, приведенные в табл. 2 и 3.

Для прогнозирования использовали экспоненциальную функцию. Период от момента рандомизации, по истечении которого оценивали значение критериев эффективности, пересчитывали на число циклов:

- для режимов Pola-R-CHP и R-CHOP длительность цикла составила 21 день, год включал 17,38 цикла;
- для режимов A-AVD и ABVD длительность цикла составила 28 дней, год включал 13 циклов.

Затем определяли коэффициент прогрессирования (k) по формуле:

$$k = -\ln(\mathrm{Ef})/\mathrm{m},$$

где Ef – доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии»; m – временной промежуток от рандомизации до регистрации значения критерия эффективности в циклах.

Полученный коэффициент использовали для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживаемость без прогрессии», рассчитываемой по формуле:

$$\mathrm{P} = \mathrm{EXP}(-k \times \mathrm{C}),$$

где P – вероятность пребывания пациента в заданном состоянии («выживаемость без прогрессии»); C – номер цикла (значения от 0 до 51).

При расчете выживаемости без прогрессии полученные значения для каждого цикла за 3 года суммировали и делили на число циклов в год. Полученное значение соответствовало средневзвешенной выживаемости без прогрессии пациентов за 3 года на фоне анализируемого режима терапии. Спрогнозированные значения выживаемости без прогрессии для каждого цикла использовали также для коррекции доли пациентов, получающих терапию в сравниваемых режимах на этих циклах.

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учетом режимов применения сравниваемых лекарственных средств. Учитывали только затраты на лекарственную противоопухолевую терапию. Стоимость препаратов брентуксимаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, блеомицин, винбластин, дакарбазин и преднизолон была взята с ресурса Государственного реестра предельных отпускных цен (дата обращения 25.12.2022) [19]. Стоимость препарата полатузумаб ведотин получена от компании-производителя. Использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость.

Для препаратов, имеющих несколько торговых наименований, рассчитывали медианное значение стоимости 1 мг или 1 флакона и пересчитывали на стоимость 1 введения в соответствии с режимом дозирования.

Стоимость анализируемых препаратов приведена в табл. 4. Стоимость препаратов полатузумаб ведотин,

Таблица 2. *Исходные значения выживаемости без прогрессии при 1-й линии лечения пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при использовании сравниваемых режимов терапии*

Table 2. *Baseline progression-free survival for 1st line therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma using compared regimens*

Режим терапии Therapy regimen	Выживаемость без прогрессии через 2 года, % 2-years progression-free survival, %
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	76,7
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	70,2

Таблица 3. *Исходные значения выживаемости без прогрессии при 1-й линии лечения пациентов с классической CD30+-лимфомой Ходжкина*

Table 3. *Baseline progression-free survival for 1st line therapy in patients with classic CD30+ Hodgkin's lymphoma*

Режим терапии Therapy regimen	Выживаемость без прогрессии через 5 лет, % 5-years progression-free survival, %
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	82,2
ABVD (блеомицин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	75,3

Таблица 4. *Стоимость анализируемых препаратов*

Table 4. *The cost of the analyzed drugs*

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое название Tradename	Упаковка Package	Стоимость упаковки без НДС, руб. Package cost without VAT, rubles	Стоимость упаковки с 10 % НДС, руб. Package cost with 10 % VAT, rubles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	Полайви Polivy	140 мг, № 1 140 mg, No. 1	584 160,66	642 576,73
Ритуксимаб Rituximab	–	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	7630,00	8393,00
		10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1	22 890,00	25 179,00
		10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1	40 785,55	44 864,10
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Адцетрис Adcetris	50 мг, № 1 50 mg, No. 1	184 709,00	203 179,90
Циклофосфамид Cyclophosphamide	–	–	0,57*	0,63*
Доксорубицин Doxorubicin	–	–	15,04*	16,54*
Винкристин Vincristine	–	–	153,42*	168,76*
Блеомицин Bleomycin	–	–	63,00**	69,30**
Винбластин Vinblastine	Винбластин-ЛЭНС® Vinblastine-LANS®	5 мг, № 1 5 mg, No. 1	244,00	268,40
Дакарбазин Dacarbazine	–	–	2,92*	3,21*
Преднизолон Prednisolone	–	–	0,20*	0,22*

**Медиана цены в пересчете на 1 мг. **Цена в пересчете за 1 Ед.*
Примечание. *НДС – налог на добавленную стоимость.*
**Median price per 1 mg. **Price in terms of 1 Unit.*
Note. *VAT – value added tax.*

винкристин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон учитывали при оценке затрат на лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Стоимость препаратов брентуксимаб ведотин, блеомицин, доксорубицин, винбластин и дакарбазин учитывали при оценке затрат на лечение классической $CD30^+$-лимфомы Ходжкина, как было отмечено выше.

При оценке затрат на применение сравниваемых режимов терапии учитывали количество препарата на 1 введение и общее число введений за цикл терапии.

Режимы терапии препаратами сравнения были приведены в табл. 1.

Дозу препаратов сравнения рассчитывали следующим образом:

- Общий объем раствора препарата для дальнейшего разведения вычисляли по формуле:

Общая доза препарата для дальнейшего введения (мл) = (доза препарата (мг/кг) × масса тела пациента (кг))/концентрация восстановленного во флаконе раствора (5 мг/мл).

- Требуемое количество флаконов препарата вычисляли по формуле:

Требуемое количество флаконов препарата (шт.) = общая доза препарата для введения (мл)/объем препарата в 1 флаконе (10 мл).

Для ритуксимаба, имеющего разные фасовки, учитывали все возможные комбинации флаконов на 1 введение и для расчетов использовали среднее значение. При расчетах учитывали, что неиспользованный остаток

во флаконах выбрасывается. Для неиммунобиологических химиотерапевтических препаратов, в том числе представленных на рынке несколькими дженериками в различных упаковках, затраты на введение рассчитывали как произведение потребности препарата на 1 введение (мг) и стоимости 1 мг.

Поскольку введение сравниваемых препаратов должно осуществляться под контролем врача в лечебном учреждении, при оценке затрат учитывали стоимость посещения онкологического стационара для проведения химиотерапии согласно приложению № 10.1 к тарифному соглашению Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2022 г. от 30.12.2021 [20]. Согласно этому тарифу стоимость пребывания в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии (злокачественные лимфомы) (код услуги 97144) составляет 12249,76 руб. Затраты на пребывание в дневном стационаре для введения препаратов рассчитывали по наибольшему числу внутривенных введений препаратов за цикл. Таким образом, стоимость цикла складывалась из непосредственно лекарственных затрат и затрат на введение препарата.

Поскольку разовая доза препаратов, учитываемых при проведении анализа, зависит от массы либо от площади поверхности тела пациента, для унификации расчетов было принято допущение, что пациенты, для которых проводится анализ, имеют массу 75 кг и площадь поверхности тела 1,8 м^2.

При оценке затрат учитывали дисконтирование на 5 % в год.

Расчет инкрементных соотношений стоимости и эффективности проводили с определением показателя ICER, описанного ранее. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$ICER = (DC1 - DC2)/(Ef1 - Ef2),$$

где DC1 – прямые затраты на применение рассматриваемого режима терапии (Pola-R-CHP или A-AVD); DC2 – затраты на исходный режим терапии (R-CHOP или ABVD соответственно); Ef1 – выживаемость без прогрессии на фоне режима Pola-R-CHP или A-AVD; Ef2 – выживаемость без прогрессии на фоне режима R-CHOP или ABVD соответственно.

В рамках проводимого анализа была выполнена оценка чувствительности при многократном изменении входных параметров – стоимости сравниваемых препаратов и эффективности терапии.

Результаты

Исходные показатели выживаемости без прогрессии для режимов терапии, учитываемых при проведении анализа, приведены в табл. 2, 3. Значения представлены в процентах. Средневзвешенную выживаемость без прогрессии пациентов в рамках горизонта исследования оценивали, как описано в разделе «Материалы и методы». В табл. 5 приведены результат пересчета показателей выживаемости без прогрессии на циклы и значения коэффициентов прогрессирования.

В табл. 6 приведены результаты определения выживаемости без прогрессии (сохраненные годы жизни без прогрессии) при применении сравниваемых медицинских технологий и расчет приращения эффективности (добавленные годы жизни без прогрессии) при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимитотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Расчет стоимости лекарственных средств на 1 введение приведен в табл. 7. Для препарата ритуксимаб существуют 3 варианта упаковки: 100 мг № 2, 300 мг

Таблица 5. *Выживаемость без прогрессии и коэффициенты прогрессирования (k) для сравниваемых режимов терапии*

Table 5. *Progression-free survival and progression coefficients (k) for compared regimens*

Режим терапии Therapy regimen	Доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии», % Proportion of patients in "progression-free survival" state, %	Число циклов Cycles	Длительность цикла, дни Cycle duration, days	*k*
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	76,7	34,8	21	0,0076
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	70,2	34,8	21	0,0102
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	82,2	65,0	28	0,0030
ABVD (блеомицин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	75,3	65,0	28	0,0044

Таблица 6. *Сохраненные и добавленные годы жизни без прогрессии при применении сравниваемых медицинских технологий*

Table 6. *Progression-free life-years saved and gained with comparable medical technologies*

Режим терапии Therapy regimen	Сохраненные годы жизни без прогрессии Progression-free life-years saved	Добавленные годы жизни без прогрессии (приращение эффективности) Progression-free life-years gained (incremental efficiency)
1-я линия терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma		
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	2,48	0,14
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	2,34	
1-я линия терапии пациентов с классической CD30+-лимфомой Ходжкина 1st line therapy for patients with classic CD30+ Hodgkin's lymphoma		
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	2,83	0,07
ABVD (блеомицин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	2,76	

и 500 мг. Согласно допущению масса тела пациентов, учитываемая в анализе, составляет 75 кг. При этой массе потребность в препарате ритуксимаб составит 675 мг. Поскольку неиспользованный остаток препарата из флакона выбрасывается и препарат в дозе 100 мг (10 мл, 10 мг/мл) выпускается в упаковке по 2 шт, необходимое количество препарата можно получить с помощью нескольких комбинаций флаконов:

- 7 флаконов по 100 мг (3,5 упаковки);
- 4 флакона по 100 мг (2 упаковки) + 1 флакон 300 мг;
- 1 флакон по 100 мг (0,5 упаковки) + 2 флакона 300 мг;
- 2 флакона по 100 мг (1 упаковка) + 1 флакон 500 мг.

При этом лекарственные затраты в первых 3 вариантах будут одинаковыми, а в последнем несколько выше, в связи с чем использовали среднее значение (см. табл. 7).

Для препарата бендамустин возможны 2 комбинации флаконов:

- 3 флакона по 25 мг + 1 флакон по 100 мг;
- 2 флакона по 100 мг.

Однако во втором случае будет перерасход препарата и затраты на введение будут выше, чем в первом (см. табл. 7). Для расчетов использовали первую комбинацию.

Затраты на применение сравниваемых режимов терапии определяли для каждого цикла, умножая лекарственные затраты на 1 цикл на коэффициент дисконтирования и на спрогнозированную долю пациентов, находящихся в состоянии «выживаемость без прогрессии», т. е. продолжающих получать терапию. При этом учитывали, что пациенты с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, получали полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб в течение 6 циклов. Пациенты с неблагоприятным риском рецидива или первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесшие аутологичную трансплантацию стволовых клеток, получали брентуксимаб ведотин в течение 16 циклов. Поскольку введение плацебо не влияет на эффективность терапии (т. е. фактически равноценно отсутствию лечения), затраты на введение плацебо не учитывали.

В табл. 8 приведены результаты расчета затрат на применение сравниваемых медицинских технологий и приращение затрат при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимитотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

В табл. 9 приведены результаты расчета ICER (стоимости добавленного года жизни без прогрессии) для сравниваемых медицинских технологий, показана разница ICER для препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) для 1-й линии терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и препарата брентуксимаб ведотин в комбинациии с доксорубицином, винбластином

Таблица 7. *Лекарственные затраты в составе сравниваемых медицинских технологий*

Table 7. *Medicinal costs in compared medical technologies*

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препарате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs per 1 injection, rubles	Лекарственные затраты на 1 введение, среднее значение, руб. Medicinal costs per 1 injection, average value, rubles
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages		
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	140 мг 140 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	1	642 576,73	–
Ритуксимаб Rituximab	**Вариант 1** Variant 1						59 475,78
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	7	58 751,00	
	Вариант 2 Variant 2						
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	4	58 751,00	
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				1		
	Вариант 3 Variant 3						
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	1	58 751,00	
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				2		
	Вариант 4 Variant 4						
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	2	61 650,10	
	10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1				1		
Винкристин Vincristine	–	1,4 мг/м² 1.4 mg/m²	1	2	–	337,52	–
Циклофосфамид Cyclophosphamide	200 мг, 500 мг, 1000 мг 200 mg, 500 mg, 1000 mg	750 мг/м² 750 mg/m²	1	1350	–	850,50	–
Доксорубицин Doxorubicin	–	50 мг/м² 50 mg/m²	1	90	–	1488,60	–
Преднизолон Prednisolone	–	100 мг 100 mg	5	100	–	22,00	–
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг 50 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	3	406 359,80	–
Блеомицин Bleomycin	–	10 Ед/м² 10 U/m²	2	18	–	1247,40	–

Окончание табл. 7

End of table 7

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препарате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs per 1 injection, rubles	Лекарственные затраты на 1 введение, среднее значение, руб. Medicinal costs per 1 injection, average value, rubles
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages		
Доксорубицин Doxorubicin	–	25 мг/м² 25 mg/m²	2	45	–	744,30	–
Винбластин Vinblastine	5 мг 5 mg	6 мг/м² 6 mg/m²	2	10,8	3	805,20	–
Дакарбазин Dacarbazine	–	375 мг/м² 375 mg/m²	2	675	–	2166,75	–

Таблица 8. *Лекарственные затраты на применение сравниваемых медицинских технологий в рамках горизонта исследования*

Table 8. *Medicinal costs for the use of compared medical technologies within the study horizon*

Режим терапии Therapy regimen	Затраты на цикл, руб. Costs per cycle, rubles	Затраты в рамках горизонта исследования, руб. Costs within the study horizon, rubles	Приращение затрат, руб. Incremental cost, rubles
1-я линия терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma			
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	704 501,61	4 324 348,16	3 759 623,71
Ритуксимаб Rituximab	59 475,78		
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	62 262,40	564 724,45	
Ритуксимаб Rituximab	59 475,78		
1-я линия терапии пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина 1st line therapy for patients with classic CD30⁺ Hodgkin's lymphoma			
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	820 152,10	4 994 816,13	4 791 914,56
ABVD (блеомицин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	9927,30	202 901,57	

и дакарбазином при лечении пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина.

Как видно из приведенных данных, стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) для 1-й линии терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой составляет 26,9 млн руб., тогда как стоимость добавленного года жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин в комбинациии с доксорубицином, винбластином и да-

Таблица 9. *Расчет стоимости добавленного года жизни при применении сравниваемых медицинских технологий, разница ICER*

Table 9. *Calculation of life-year gained cost for compared medical technologies, ICER difference*

Препарат Drug	Приращение эффективности, лет Incremental efficiency, years	Приращение затрат, руб. Incremental cost, rubles	ICER, руб. ICER, rubles	Разница ICER, руб. ICER difference, rubles	Разница ICER, % ICER difference, %
Полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин Polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin	0,14	3 759 623,71	26 854 455,07	–41 601 467,21	–60,8
Брентуксимаб ведотин + доксорубицин + винбластин + дакарбазин Brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine	0,07	4 791 914,56	68 455 922,28		

Примечание. *ICER – инкрементный показатель «затраты–эффективность» (здесь – стоимость добавленного года жизни).*
Note. *ICER – incremental cost–effectiveness ratio (here is the cost of life-year gained).*

карбазином при лечении пациентов с классической CD30$^+$-лимфомой Ходжкина – 68,5 млн руб. ICER при применении полатузумаба ведотина для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы на 60,8 % (или 41,6 млн руб.) ниже, чем таковой при использовании брентуксимаба ведотина для терапии классической лимфомы Ходжкина.

Таким образом, стоимость добавленного года жизни без прогрессии (ICER) при использовании уже включенного в перечень ЖНВЛП препарата брентуксимаб ведотин для лечения заболевания в рамках того же класса МКБ-10 значительно (более чем в 2 раза) превышает стоимость добавленного года жизни при применении препарата полатузумаб ведотин. В соответствии с прецедентным подходом, поскольку показатель ICER для рассматриваемого препарата значительно ниже такового для препарата сравнения, уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств, уровень затрат на рассматриваемый препарат полатузумаб ведотин, применяемый в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является фармакоэкономически приемлемым. Следовательно, включение препарата полатузумаб ведотин в перечень ЖНВЛП экономически целесообразно.

Заключение

Полученные результаты клинико-экономического анализа продемонстрировали, что применение лекарственного средства полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) у взрослых пациентов для 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы экономически целесообразно. Использование прецедентного подхода показало, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин на 60,8 % меньше стоимости добавленного года жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин для лечения пациентов с CD30$^+$-классической лимфомой Ходжкина. Поскольку брентуксимаб ведотин включен в перечень ЖНВЛП и обеспечивается за счет бюджетных средств, затраты на его применение считаются приемлемыми. Таким образом, включение препарата полатузумаб ведотин в перечень ЖНВЛП и обеспечение этим препаратом пациентов за счет бюджетных средств фармакоэкономически обоснованно и целесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin’s lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16(8):2780–95. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v116–25. DOI: 10.1093/annonc/mdv304

4. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстранодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.).
5. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28(14):2373–80. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493
6. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
7. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. Клиническая онкогематология 2019;12(2):154–64. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. Analysis of the regional register of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and problems of immunochemotherapy. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2019;12(2):154–64. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
8. Nagle S.J., Woo K., Schuster S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol 2013;88(10):890–4. DOI: 10.1002/ajh.23524
9. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020.
Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. (In Russ.).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Полайви (полатузумаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de777901-accd-494c-aea9-18752c979552&t=.
Instructions for medical use of the drug Polivy (polatuzumab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de777901-accd-494c-aea9-18752c979552&t=. (In Russ.).
11. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm.
12. Проблемы терапии первично-рефрактерной и рецидивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция консультационного совета. Клиническая онкогематология 2020;13(1):112–4.
Challenges in the Treatment of Primary Refractory and Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Russian Federation. What will the future hold? Resolution of the advisory board. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2020;13(1):112–4. (In Russ.).
13. Постановление Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
Decree of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 28.08.2014 (as amended on 03.12.2020) "On Approval of the Rules for the Formation of the Lists of Medicinal Products for Medical Use and the Minimum Range of Medicinal Products Necessary for the Provision of Medical Assistance". (In Russ.).
14. Постановление Правительства Российской Федерации № 2021 от 03.12.2020 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
Decree of the Government of the Russian Federation No. 2021 dated 03.12.2020 "On Amendments to the Rules for the Formation of the Lists of Medicinal Products for Medical Use and the Minimum Range of Medicinal Products Necessary for the Provision of Medical Assistance". (In Russ.).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=.
Instructions for medical use of the drug Adcetris (brentuximab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. (In Russ.).
16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
17. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
18. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021;8(6):e410–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: Lancet Haematol 2022;9(2):e91.
19. https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx (дата обращения 25.12.2022).
https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx (date of the application 25.12.2022). (In Russ.).
20. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2022 год. М., 2021.
Tariff agreement for payment for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance of Moscow for 2022. Moscow, 2021. (In Russ.).

ORCID автора / ORCID of author
И.Н. Дьяков / I.N. Dyakov: https://orcid.org/0000-0001-5384-9866

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.01.2023. **Принята к публикации:** 22.02.2023.
Article submitted: 10.01.2023. **Accepted for publication:** 22.02.2023.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-88-100

CC BY 4.0

Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении

Г.А. Клясова, М.И. Ахмедов, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, Д.А. Миронова, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Галина Александровна Клясова *klyasova.g@blood.ru*

Введение. В последнее время отмечено увеличение частоты инфекций кровотока в трансплантационных центрах на фоне профилактики фторхинолонами в период нейтропении.

Цель исследования – изучение вероятности развития инфекций кровотока в зависимости от колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период нейтропении.

Материалы и методы. В исследование были включены 284 пациента, из них 154 (54,2 %) с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями (группа «колонизированные») и 130 (45,8 %) без колонизации этими бактериями (группа «неколонизированные»). К полирезистентным грамотрицательным бактериям относили Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, карбапенем-резистентные Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. «Колонизированным» пациентам не назначали фторхинолоны для профилактики, за исключением 7 пациентов, которым фторхинолоны применяли в качестве терапии остаточных воспалительных изменений в легких. Среди «неколонизированных» больных фторхинолоны для профилактики применяли у 98 пациентов, у 32 больных профилактика отсутствовала.

Результаты. Вероятность развития всех инфекций кровотока, а также мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока и инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, была выше в группе «колонизированных» пациентов, которым назначали фторхинолоны для терапии остаточных воспалительных изменений в легких (85,7 %; p <0,0001; 71,4 %; p <0,0001 и 57,1 %; p <0,0001 соответственно). Не выявлено статистических различий в частоте развития грамположительных инфекций кровотока между группами (p = 0,452). При многофакторном анализе риск развития грамотрицательных инфекций кровотока был выше среди «колонизированных» пациентов независимо от применения у них фторхинолонов (относительный риск (ОР) 35,32; 95 % доверительный интервал (ДИ) 9,15–136,44; p <0,0001 при использовании фторхинолонов; ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31; p = 0,007 без приема фторхинолонов), среди «неколонизированных» пациентов без профилактики фторхинолонами (ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00; p = 0,038), а также при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вне ремиссии основного заболевания (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63; p = 0,042). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного частично совместимого донора являлась единственным независимым фактором, связанным с риском развития грамположительных инфекций кровотока (ОР 3,84; 95 % ДИ 1,66–9,08; p = 0,009).

Заключение. Колонизация полирезистентными грамотрицательными бактериями – предиктор развития грамотрицательных инфекций кровотока, включая полирезистентные возбудители, особенно в случае назначения фторхинолонов в период нейтропении, в то время как у «неколонизированных» пациентов профилактика фторхинолонами приводит к достоверному снижению частоты развития грамотрицательных инфекций кровотока.

Ключевые слова: инфекция кровотока, реципиент, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полирезистентные грамотрицательные бактерии, колонизация, фторхинолоны, нейтропения

Для цитирования: Клясова Г.А., Ахмедов М.И., Кузьмина Л.А. и др. Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными

грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении. Онкогематология 2023; 18(1):88–100. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-88-100

Risk of bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation during neutropenia

G.A. Klyasova, M.I. Akhmedov, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, D.A. Mironova, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Galina Aleksandrovna Klyasova *klyasova.g@blood.ru*

Background. Higher rate of gram-negative bloodstream infections (BSI) have been recently documented from transplantation centers providing fluoroquinolone (FQ) prophylaxis.

Aim. To define the incidence of BSI during neutropenia according to gut mucosal colonization with resistant gram-negative bacteria and FQ administration.

Materials and methods. Of 284 allogeneic hematopoietic cell transplant recipients included in the study, 154 (54.2 %) were identified as colonized with resistant gram-negative bacteria, and 130 (45.8 %) patients as non-colonized. Resistant gram-negative bacteria included Enterobacterales with extended spectrum beta-lactamase production, carbapenem-resistant Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, and carbapenem-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Colonized patients did not receive FQ prophylaxis (n = 147) except 7 patients who received FQ as sequential therapy due to residual inflammatory lung lesions. Among non-colonized patients 98 received FQ prophylaxis, whereas 32 did not.

Results. Probability of gram-negative BSI (71.4 %; p <0.0001), and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales BSI (57.1 %; p <0.0001) was significantly higher in colonized patients receiving FQ. No significant difference was found in probability of gram-positive BSI (p = 0.452). In multivariate analysis colonized patients with (hazard ratio (HR) 35.32; 95 % confidence interval (CI) 9.15–136.44; p <0.0001) or without FQ (HR 3.44; 95 % CI 1.15–10.31; p = 0.007), omission of FQ in non-colonized patients (HR 4.03; 95 % CI 1.08–15.00; p = 0.038), and active disease before allogeneic hematopoietic cell transplantation (HR 2.17; 95 % CI 1.03–4.63; p = 0.042) were associated with higher risk of gram-negative BSI, whereas mismatched unrelated donor transplantations were associated with higher gram-positive BSI risk (HR 3.84; 95 % CI 1.63–9.08; p = 0,009).

Conclusion. Colonization with multiresistant gram-negative bacteria is a predictor of gram-negative BSI, including multiresistant pathogens, especially when FQ are prescribed during neutropenia, while in non-colonized patients FQ prophylaxis is an effective approach significantly reducing gram-negative BSI.

Keywords: bloodstream infections, recipient, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multiresistant gram-negative bacteria, colonization, fluoroquinolones, neutropenia

For citation: Klyasova G.A., Akhmedov M.I., Kuzmina L.A. et al. Risk of bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation during neutropenia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):88–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-88-100

Введение

На протяжении последних десятилетий фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) активно использовали в качестве антибактериальной профилактики в период нейтропении у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Профилактика фторхинолонами приводила к снижению частоты развития инфекций кровотока и эпизодов фебрильной нейтропении [1, 2]. Тем не менее не было отмечено их влияния на снижение атрибутивной летальности. Также следует отметить, что по результатам недавнего проспективного интерконтинентального исследования частота развития инфекций кровотока, вызванных фторхинолонрезистентными бактериями, была выше в трансплантационных центрах, применяющих фторхинолоны в период нейтропении в качестве антибактериальной профилактики [3]. Более того, у реципиентов алло-ТГСК, колонизированных Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и получавших фторхинолоны для профилактики в период нейтропении, отмечалось увеличение частоты инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата и было обусловлено главным образом колонизирующим слизистую оболочку кишечника штаммом [4]. Принимая во внимание все вышеизложенное, а также факт глобального увеличения антибиотикорезистентности, роль фторхинолонов для профилактики бактериальных инфекций у больных после алло-ТГСК в настоящий момент пересматривается.

Цель исследования – изучение вероятности развития инфекций кровотока в зависимости от колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов у реципиентов алло-ТГСК в период нейтропении.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 284 пациента после первой алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии. Все пациенты находились в палатах, оснащенных системой вентиляции с ламинарным потоком воздуха.

С момента поступления больного в отделение трансплантации и далее каждые 7–10 дней до выхода из нейтропении у больных брали ректальные мазки. В лаборатории микробиологии исследование мазков проводили одновременно на агаризованных средах, предназначенных для выделения грамотрицательных бактерий, и на хромогенной селективной среде CHROMagarESBL (CHROMagar, Франция) в целях выявления Enterobacterales с продукцией БЛРС. Чашки Петри с образцами инкубировали в термостате при температуре 36 °С в течение 18–24 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Все изоляты Enterobacterales, выделенные на хромогенной селективной среде CHROMagarESBL, инокулировали на хромогенную селективную среду CHROMagarKPC (CHROMagar, Франция) в целях выделения бактерий, устойчивых к карбапенемам. У всех изолятов, полученных на среде CHROMagarKPC, определяли чувствительность к меропенему (10 мкг, Becton Dickinson, США) диско-диффузионным методом. Для контроля качества использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC®25922 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603. Для изолятов Enterobacterales, у которых диаметр подавления зоны роста меропенемом составлял <28 мм (EUCAST, 2019), проводили фенотипическое подтверждение продукции карбапенемаз с помощью модифицированного метода инактивации карбапенема [5]. В случае положительного результата теста детектировали наиболее распространенные гены карбапенемаз (*KPC*, *OXA-48*, *VIM* и *NDM*) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием диагностических наборов АмплиСенс® MDR MBL-FL, АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

К полирезистентным бактериям относили Enterobacterales с продукцией БЛРС, карбапенем-резистентные Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-резистентные *Pseudomonas aeruginosa*. В случае наличия колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями фторхинолоны не назначали, за исключением 7 пациентов, которые получали левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки по причине остаточных воспалительных изменений в легочной ткани на момент проведения кондиционирования перед алло-ТГСК. Пациенты с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными бактериями были представлены при анализе результатов как «колонизированные». Профилактику ципрофлоксацином проводили больным без колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями (группа «неколонизированные»). Ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) назначали с 1-го дня кондиционирования и отменяли при наличии одного из критериев: 1) назначение системных антибиотиков; 2) появление колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями; 3) восстановление гранулоцитопоэза (нейтрофилы более 500 в 1 мкл). В качестве первичной противогрибковой профилактики использовали флуконазол в дозе 400 мг/сут (все больные находились в палатах, оснащенных HEPA-фильтрами). При наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза профилактику проводили вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Для противовирусной профилактики назначали валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки или ацикловир 10 мг/кг/сут.

При появлении у больного температуры тела выше 38 °С или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам), при тяжелом течении инфекции – антипсевдомонадный карбапенем (меропенем по 1 г через каждые 8 ч или имипенем по 0,5 г каждые 6 ч) [6, 7]. Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований и по клиническим симптомам.

Нейтропенией считали снижение количества гранулоцитов $<0{,}5 \times 10^9$/л. Приживление трансплантата констатировали в 1-й из 3 последовательных дней наблюдения с количеством нейтрофилов периферической крови $>0{,}5 \times 10^9$/л, гемоглобина >80 г/л, тромбоцитов $>20 \times 10^9$/л при отсутствии трансфузионной поддержки. Первичной несостоятельностью трансплантата считали отсутствие признаков приживления трансплантата при смешанном или полном кроветворении реципиента. Критериями вторичной несостоятельности трансплантата являлись снижение показателей периферической крови (нейтрофилы $<0{,}5 \times 10^9$/л, гемоглобин <80 г/л, тромбоциты $<20 \times 10^9$/л) при смешанном или полном кроветворении реципиента после ранее констатированного приживления трансплантата. Первичная гипофункция трансплантата определялась как би- или трилинейная цитопения на протяжении более 2 нед после дня +28 на фоне полного донорского химеризма. Гипофункцию трансплантата расценивали как вторичную при возникновении би- или трилинейной цитопении после ранее констатированного восстановления гемопоэза на фоне полного донорского химеризма.

Отсутствием ремиссии считали количество бластных клеток >5 % в костном мозге при острых лейкозах или наличие остаточных активных очагов заболевания по данным позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии при лимфопролиферативных заболеваниях. При множественной миеломе полная или очень хорошая частичная ремиссия определялась согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа

по изучению миеломы) [8]. Трансплантации больным апластической анемией были отнесены в группу трансплантаций вне ремиссии.

К миелоаблативному кондиционированию относили использование бусульфана перорально в дозе >9 мг/кг, мелфалана >150 мг/м^2, тиотепы >10 мг/кг или треосульфана >30 г/м^2 согласно критериям CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Центр международной трансплантации крови и костного мозга) [9]. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили с учетом донора и источника трансплантата.

При анализе связи категориальных признаков использовали тест χ^2 или Фишера в зависимости от размерности таблиц сопряженности. Различия в распределениях непрерывных переменных были проанализированы с помощью метода Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса.

Для анализа вероятности и факторов риска развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата проводили цензурирование по дате приживления трансплантата, повторной алло-ТГСК или смерти (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии целевого события анализ ограничивали днем +50 после алло-ТГСК. Для оценки вероятности возникновения инфекций кровотока и общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера, для оценки различий – *log-rank*-тест. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % (p <0,05).

Анализ факторов риска развития инфекций кровотока проводили с использованием регрессионной модели Кокса. Если факторы были значимыми в однофакторном анализе (p <0,05), их включали в многофакторную модель Кокса с пошаговым отбором. Первичную и вторичную несостоятельность трансплантата, первичную и вторичную гипофункцию трансплантата, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кожи, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кишечника, острую РТПХ II–IV степеней с поражением печени, хроническую РТПХ умеренной или тяжелой степени оценивали как факторы риска, изменяющиеся во времени. Пороговое значение продолжительности нейтропении было рассчитано по медиане.

Результаты

Среди 284 пациентов, включенных в исследование, у 154 (54,2 %) хотя бы 1 раз с момента поступления в отделение трансплантации и до выхода из нейтропении определялась колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями (группа «колонизированные»), а у 130 (45,8 %) эти микроорганизмы отсутствовали (группа «неколонизированные»). Сравнительная характеристика «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов приведена в табл. 1, по анализируемым критериям статистически значимых различий между группами не определено.

При анализе дополнительных параметров выявлено, что «колонизированным» пациентам с приемом фторхинолонов по поводу остаточных воспалительных изменений в легких статистически значимо чаще выполняли алло-ТГСК вне ремиссии гематологического заболевания (42,9 %) по сравнению с «колонизированными» пациентами без использования фторхинолонов (6,8 %; p = 0,014). Среди 130 «неколонизированных» пациентов назначали фторхинолоны для профилактики 98 (75,4 %) больным, а у 32 (24,6 %) профилактика отсутствовала. У «неколонизированных» пациентов, получавших профилактику фторхинолонами, достоверно чаще использовали аллогенный костный мозг в качестве источника трансплантата (32,7 % против 6,3 %; p = 0,002) и посттрансплантационный циклофосфамид для профилактики РТПХ, в то время как антитимоцитарный иммуноглобулин (29,6 %) достоверно чаще применяли у «неколонизированных» пациентов без профилактики фторхинолонами (p = 0,011).

Среди 284 больных частота колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС составила 50,7 % (n = 144), карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями – 6,0 % (n = 17), включая карбапенем-резистентные Enterobacterales (n = 13). В табл. 2 представлен спектр микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, в анализируемых группах. Среди полирезистентных бактерий преобладали Enterobacterales с продукцией БЛРС в группе «колонизированных» больных (93,9 % без приема фторхинолонов и 85,7 % при использовании фторхинолонов) за счет *E. coli* с продукцией БЛРС (84,3 и 71,4 % соответственно). Среди карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий (10,9 %) наиболее часто определялась колонизация карбапенем-резистентными *K. pneumoniae* (8,2 %). У 21 (14,3 %) пациента группы «колонизированных» без профилактики фторхинолонами из ректальных мазков были выделены другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к полирезистентным. В группе «неколонизированных» больных с применением ципрофлоксацина и без него были выделены грамотрицательные бактерии, не относящиеся к полирезистентным (у 53,1 и 74,5 % больных соответственно), с преобладанием *E. coli* (31,3 и 63,3 % соответственно).

Инфекции кровотока возникли у 85 (29,9 %) из 284 больных. Всего было констатировано 94 эпизода инфекций кровотока, из них 77 (82,9 %) были представлены одним микроорганизмом (монокультура), 17 (18,1 %) – сочетанием. Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата (рис. 1) была достоверно выше в группе «колонизированных» пациентов, которым назначали фторхинолоны для терапии остаточных воспалительных изменений в легких, и составила 85,7 % по сравнению с группами как «колонизированных» пациентов без использования фторхинолонов (29,3 %), так и «неколонизированных» пациентов, не получавших фторхинолоны (27,5 %)

Таблица 1. *Характеристика «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов*

Table 1. *Characteristics of colonized and non-colonized patients*

Характеристика Characteristic	Колонизация(+) (*n* = 154) Colonization(+) (*n* = 154)	Колонизация(–) (*n* = 130) Colonization(–) (*n* = 130)	*p*
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%):			0,759
мужской male	73 (47,4)	64 (43,8)	
женский female	81 (52,6)	66 (56,3)	
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	36 (18–65)	36 (17–64)	0,955
Индекс коморбидности, *n* (%): Comorbidity index, *n* (%):			0,119
0	78 (50,7)	67 (51,5)	
1	57 (37,0)	57 (43,9)	
≥2	19 (12,3)	6 (4,6)	
Диагноз, *n* (%): Diagnosis, *n* (%):			0,263
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	65 (42,2)	53 (40,8)	
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	50 (32,5)	37 (28,5)	
миелодиспластические синдромы myelodysplastic syndrome	21 (13,7)	12 (9,2)	
неходжкинские лимфомы non-Hodgkin lymphoma	8 (5,2)	5 (3,8)	
миелофиброз myelofibrosis	4 (2,6)	8 (6,1)	
хронический миелоидный лейкоз chronic myeloid leukemia	1 (0,6)	7 (5,4)	
апластическая анемия aplastic anemia	3 (1,9)	4 (3,1)	
множественная миелома multiple myeloma	2 (1,3)	1 (0,8)	
другой other	0	3 (2,3)	
Статус заболевания, *n* (%): Disease status, *n* (%):			0,205
ремиссия remission	142 (92,2)	113 (86,9)	
вне ремиссии active disease	12 (7,8)	17 (13,1)	
Кондиционирование, *n* (%): Conditioning, *n* (%):			0,593
миелоаблативное myeloablative	45 (29,2)	31 (23,8)	
пониженной интенсивности reduced-intensity	109 (70,8)	99 (76,2)	
Источник трансплантата, *n* (%): Graft source, *n* (%):			0,258
костный мозг bone marrow	31 (20,1)	34 (26,2)	
стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	123 (79,9)	96 (73,8)	
Донор, *n* (%): Donor, *n* (%):			0,076
родственный HLA-идентичный matched related	45 (29,2)	37 (28,5)	
неродственный HLA-идентичный matched unrelated	39 (25,3)	22 (16,9)	
неродственный частично совместимый mismatched unrelated	28 (18,2)	17 (13,1)	
гаплоидентичный haploidentical	42 (27,3)	54 (41,5)	
Профилактика РТПХ, *n* (%): GvHD prophylaxis, *n* (%):			0,744
АТГ ATG	40 (26,0)	32 (24,6)	
ПТЦФ PTCy	52 (33,8)	49 (37,7)	
TCRab/CD19 – деплеция TCRab/CD19 – depletion	28 (18,2)	22 (16,9)	
АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy	23 (14,9)	22 (16,9)	
без профилактики none	11 (7,1)	5 (3,9)	
Иммуносупрессивная терапия, *n* (%): Immunosuppressive therapy, *n* (%):			0,688
ЦСА + ММФ CSA+MMF	72 (46,8)	70 (53,9)	
ЦСА + МТХ CSA + MTX	13 (8,4)	12 (9,2)	
протокол деплеции depletion protocol	28 (18,2)	22 (16,9)	
ЦСА + ММФ + МТХ CSA + MMF + MTX	35 (22,7)	23 (17,7)	
без профилактики none	6 (3,9)	3 (2,3)	
Первичная несостоятельность, *n* (%) Primary graft failure, *n* (%)	12 (7,8)	9 (6,9)	0,663
Первичная гипофункция, *n* (%) Primary poor graft function, *n* (%)	11 (7,1)	5 (3,8)	0,304

Примечание. *РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; ЦСА – циклоспорин А; ММФ – микофенолата мофетил; МТХ – метотрексат.*

Note. *GvHD – graft versus host disease; ATG – antithymocyte globulin; PTCy – posttransplantation cyclophosphamide; CSA – cyclosporine A; MMF – mycophenolate mofetil; MTX – methotrexate.*

и получавших их для профилактики (28,1 %; p <0,0001). Вероятность развития мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока (рис. 2) также была достоверно выше в группе «колонизированных» больных с применением фторхинолонов (71,4 %; p <0,0001). Наиболее низкая вероятность развития грамотрицательных инфекций кровотока была зарегистрирована у «неколонизированных» пациентов, получавших профилактику фторхинолонами (4,1 %). В то же время в группах «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов без применения фторхинолонов вероятность развития подобных инфекций кровотока была сопоставима (12,2 и 15,6 % соответственно). Вероятность развития инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией БЛРС (рис. 3), также была выше в группе «колонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны, и составила 57,1 % (у 4 из 7) по сравнению с «колонизированными» пациентами без использования фторхинолонов – 6,1 % (у 9 из 147; p <0,0001). Среди «неколонизированных» пациентов не зарегистрировано развитие инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией БЛРС. Не получено достоверных различий в вероятности развития мономикробных грамположительных инфекций кровотока (рис. 4) в анализируемых когортах, но более высокая их вероятность была отмечена среди «неколонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны для профилактики (17,3 %), в то время как в группах «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов без применения фторхинолонов этот показатель составил 10,9 и 9,4 % (p = 0,452) соответственно. В группе «колонизированных» пациентов, принимавших фторхинолоны, не отмечено развития подобных инфекций кровотока.

Всего из гемокультур было выделено 113 бактерий, включая 65 штаммов от «колонизированных» больных и 48 – от «неколонизированных» пациентов (табл. 3). В этиологической структуре инфекций кровотока доля грамотрицательных возбудителей была статистически значимо выше в группе «колонизированных» больных (66,2 %; 43 из 65 штаммов) по сравнению с «неколонизированными» (33,3 %; 16 из 48; p = 0,037). Среди «колонизированных» пациентов выделение грамотрицательных бактерий из гемокультур составило 85,7 % (n = 6) при назначении им фторхинолонов по поводу остаточных изменений в легких и 63,8 % (n = 37) при их отсутствии (p = 0,086). Резистентность грамотрицательных бактерий из гемокультур к фторхинолонам

Таблица 2. *Колонизация слизистой оболочки кишечника, n (%)*

Table 2. *Gut mucosal colonization, n (%)*

Микроорганизм Microorganism	Колонизация(+) (n = 154) Colonization(+) (n = 154)		Колонизация(–) (n = 130) Colonization(–) (n = 130)	
	Нет ФХ (n = 147) No FQ (n = 147)	Есть ФХ (n = 7) With FQ (n = 7)	Нет ФХ (n = 32) No FQ (n = 32)	Есть ФХ (n = 98) With FQ (n = 98)
Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales	138 (93,9)	6 (85,7)	0	0
Escherichia coli *Klebsiella pneumoniae* *Proteus vulgaris*	124 (84,3) 19 (12,9) 1 (0,7)	5 (71,4) 1 (14,3) 0	0 0 0	0 0 0
Карбапенем-резистентные Carbapenem-resistant	16 (10,9)	1 (14,3)	0	0
Klebsiella pneumoniae *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophilia*	12 (8,2) 2 (1,4) 2 (1,4)	1 (14,3) 0 0	0 0 0	0 0 0
Другие грамотрицательные Other gram-negative	21 (14,3)	0	17 (53,1)	73 (74,5)
Escherichia coli *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella variicola* *Pseudomonas aeruginosa* ФХ-чувствительные *Pseudomonas aeruginosa* FQ-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* ФХ-резистентные *Pseudomonas aeruginosa* FQ-resistant *Citrobacter freundii* *Morganella morganii* *Enterobacter* spp.	3 (2,0) 8 (5,4) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5) 3 (1,6) 2 (1,1) 2 (1,1)	0 0 0 0 0 0 0 0 0	10 (31,3) 5 (15,6) 0 0 0 0 1 (3,1) 0 1 (3,1)	62 (63,3) 5 (5,1) 0 0 2 (2,0) 0 1 (1,0) 2 (2,0) 1 (1,0)

Примечание. *ФХ – фторхинолоны.*

Note. *FQ – fluoroquinolones.*

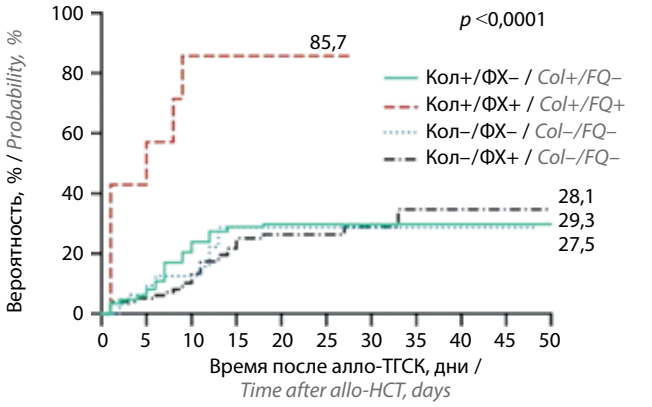

Рис. 1. *Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Все инфекции кровотока до приживления. Здесь и на рис. 2–4: Кол+/ФХ– – «колонизированные» пациенты без фторхинолонов; Кол+/ФХ+ – «колонизированные» пациенты с фторхинолонами; Кол–/ФХ– – «неколонизированные» пациенты без фторхинолонов; Кол–/ФХ+ – «неколонизированные» пациенты с фторхинолонами; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток*

Fig. 1. *Probability curves of any pre-engraftment bloodstream infections. Here and in fig. 2–4: Col+/FQ– – patients colonized with resistant gram-negative bacteria without fluoroquinolones prophylaxis; Col+/FQ+ – patients colonized with resistant gram-negative bacteria with fluoroquinolones; Col–/FQ– – non-colonized patients without fluoroquinolones prophylaxis; Col–/FQ+ – non-colonized patients receiving fluoroquinolones prophylaxis; allo-HCT – allogeneic hematopoietic cell transplantation*

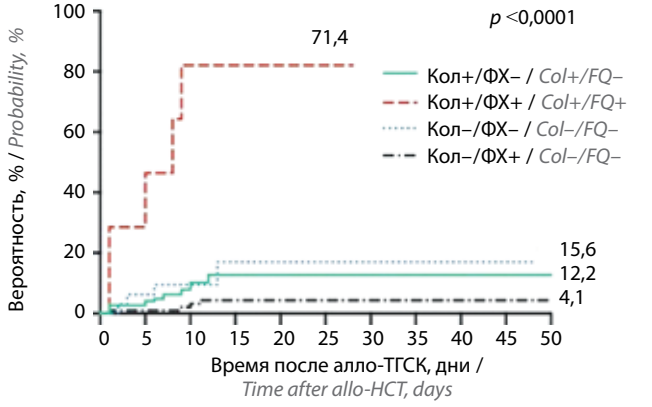

Рис. 2. *Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Мономикробные грамотрицательные инфекции кровотока*

Fig. 2. *Probability curves of gram-negative pre-engraftment bloodstream infections*

была определена у всех штаммов, выделенных от «колонизированных» больных и получавших фторхинолоны, и у 75 % штаммов среди «колонизированных» пациентов без применения фторхинолонов.

Не обнаружено статистически значимых различий в частоте выделения грамотрицательных бактерий из гемокультур в обеих группах «неколонизированных» пациентов (40,0 % при профилактике фторхинолонами и 30,3 % при отсутствии профилактики; $p = 0,307$). При этом резистентность к фторхинолонам грамотрицательных бактерий, выделенных из гемокультур от «неколонизированных» больных, составила 70 % на фоне профилактики фторхинолоном, в то время как все

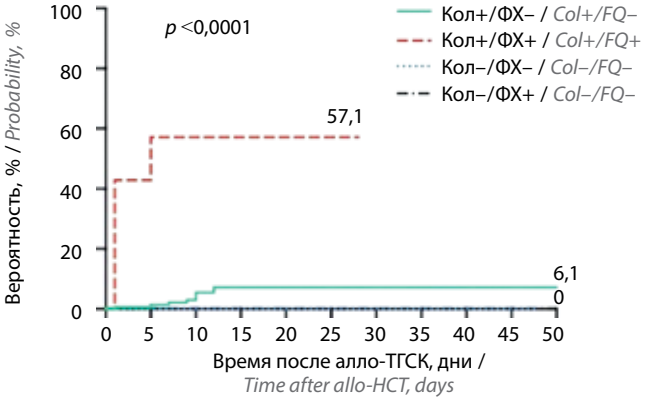

Рис. 3. *Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Инфекции кровотока, вызванные Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра*

Fig. 3. *Probability curves of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales pre-engraftment bloodstream infections*

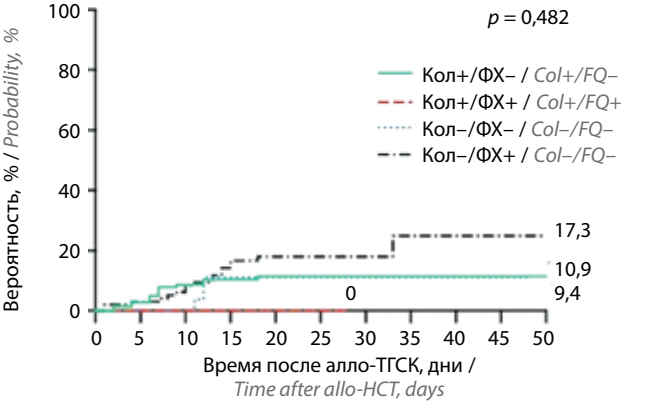

Рис. 4. *Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Мономикробные грамположительные инфекции кровотока*

Fig. 4. *Probability curves of gram-positive pre-engraftment bloodstream infections*

штаммы были чувствительными при отсутствии профилактического назначения. Все грамотрицательные бактерии, выделенные из гемокультур от «неколонизированных» больных, были представлены карбапенем-чувствительными бактериями и не имели продукции БЛРС.

Результаты однофакторного анализа риска развития всех инфекций кровотока, а также мономикробных, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, в фазу до приживления трансплантата представлены в табл. 4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора ($p = 0,001$), применение фторхинолонов у «колонизированных» пациентов ($p = 0,013$) и продолжительность нейтропении в 22 дня и более ($p = 0,019$) были статистически значимо ассоциированы с высоким риском развития любых инфекций кровотока до приживления трансплантата. При многофакторном анализе (табл. 5) алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (относительный риск (ОР) 2,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,41–3,07; $p = 0,012$) и применение фторхинолонов

Таблица 3. *Распределение микроорганизмов, выделенных из гемокультур в зависимости от статуса колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов, n (%)*

Table 3. *Etiology of pathogens isolated from blood according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation, n (%)*

Микроорганизм Microorganism	Колонизация(+) (*n* = 65) Colonization(+) (*n* = 65)		Колонизация(–) (*n* = 48) Colonization(–) (*n* = 48)	
	Нет ФХ (*n* = 58) No FQ (*n* = 58)	Есть ФХ (*n* = 7) With FQ (*n* = 7)	Нет ФХ (*n* = 15) No FQ (*n* = 15)	Есть ФХ (*n* = 33) With FQ (*n* = 33)
Грамотрицательные бактерии Gram-negative bacteria	37 (63,8)	6 (85,7)	6 (40,0)	10 (30,3)
Enterobacterales с продукцией БЛРС: ESBL-producing Enterobacterales: *Escherichia coli* с продукцией БЛРС ESBL-producing *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* с продукцией БЛРС ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*	11 (19,0) 8 (13,8) 3 (5,2)	6 (85,7) 5 (71,4) 1 (14,3)	0	0
Карбапенем-резистентные грамотрицательные бактерии: Carbapenem-resistant gram-negative bacteria: *Klebsiella pneumoniae*	7 (12,1) 7 (12,1)	1 (14,3) 1 (14,3)	0	0
Грамотрицательные бактерии без продукции БЛРС, чувствительные к карбапенемам: Gram-negative bacteria non ESBL, carbapenem susceptible: *Escherichia coli* *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp. *Pseudomonas* spp. *Moraxella catarrhalis*	19 (32,8) 4 (6,9) 4 (6,9) 6 (10,3) 4 (6,9) 1 (1,7)	0	6 (40,0) 3 (20,0) 2 (13,3) 1 (6,7) 0 0	10 (30,3) 7 (21,2) 0 1 (3,0) 2 (6,1) 0
Грамположительные бактерии: Gram-positive bacteria: коагулазонегативные стафилококки coagulase-negative *staphylococci* *S. aureus* стрептококки группы viridans viridans group *streptococci* *Enterococcus* spp. другие грамположительные other gram-positive bacteria	21 (36,2) 9 (15,5) 7 (12,1) 1 (1,7) 2 (3,4) 2 (3,4)	1 (14,3) 0 0 0 0 1 (14,3)	9 (60,0) 3 (20,0) 2 (13,3) 3 (20,0) 1 (6,7) 0	23 (69,7) 7 (21,2) 5 (15,2) 9 (27,3) 2 (6,1) 0

Примечание. *ФХ – фторхинолоны; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.*

Note. *FQ – fluoroquinolones; ESBL – extended spectrum beta-lactamase.*

у «колонизированных» пациентов (ОР 7,43; 95 % ДИ 2,97–18,59; *p* <0,0001) сохранили свое независимое влияние на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата.

Мономикробные инфекции кровотока, вызванные грамотрицательными бактериями, констатированы у 32 (11,3 %) пациентов и были достоверно выше при проведении алло-ТГСК вне ремиссии основного заболевания (*p* = 0,003), а также при использовании фторхинолонов у «колонизированных» пациентов (*p* <0,0001). При многофакторном анализе «колонизированные» пациенты, которым назначали фторхинолоны (ОР 35,32; 95 % ДИ 9,15–136,44; *p* <0,0001), «колонизированные» пациенты без применения фторхинолонов (ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31; *p* = 0,007) и «неколонизированные» пациенты без профилактики фторхинолонами (ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00; *p* = 0,038) имели более высокий риск развития мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока по сравнению с «неколонизированными» пациентами, которым назначали фторхинолоны для профилактики. Алло-ТГСК вне ремиссии основного заболевания также сопровождалась высоким риском развития мономикробных инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, в многофакторной модели (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63; *p* = 0,042).

Мономикробные инфекции кровотока, вызванные грамположительными бактериями, констатированы у 36 (12,7 %) пациентов. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (*p* = 0,004) являлись независимым фактором, связанным с высоким риском развития подобных инфекций (ОР 3,84; 95 % ДИ 1,66–9,08; *p* = 0,009).

Обсуждение

В приведенном анализе у 284 пациентов охарактеризовано влияние колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными

Таблица 4. *Однофакторный анализ риска развития всех, грамотрицательных и грамположительных инфекций кровотока*

Table 4. *Univariate analysis of risk factors associated with any, gram-negative, and gram-positive bloodstream infections*

Фактор Factor	Все, *n* (%) Any, *n* (%)	*p*	Грамотрицательные инфекции, *n* (%) Gram-negative bloodstream infections, *n* (%)	*p*	Грамположительные инфекции, *n* (%) Gram-positive bloodstream infections, *n* (%)	*p*
Возраст, лет: Age, years:						
≥40	35 (30,2)	0,435	14 (12,1)	0,604	14 (12,1)	0,798
<40	50 (29,8)		18 (10,7)		22 (13,1)	
Пол: Gender:						
мужской male	48 (35,0)	0,092	14 (10,2)	0,457	20 (14,6)	0,347
женский female	37 (25,2)		18 (12,2)		16 (10,9)	
Статус заболевания: Disease status:						
вне ремиссии active disease	12 (40,0)	0,237	8 (26,7)	0,003	3 (10,0)	0,641
ремиссия remission	73 (28,7)		24 (9,4)		33 (13,0)	
Индекс коморбидности: Comorbidity index:						
≥2	6 (25,0)	0,582	2 (8,3)	0,672	2 (8,3)	0,504
<2	79 (30,4)		30 (11,5)		34 (13,1)	
Колонизация и ФХ: Colonization and FQ:						
колонизация+/ФХ– colonization+/FQ–	43 (29,3)	0,013	18 (12,2)	<0,0001	16 (10,9)	0,297
колонизация+/ФХ+ colonization+/FQ+	6 (85,7)		5 (71,4)		0	
колонизация–/ФХ– colonization–/FQ–	9 (28,1)		5 (15,6)		3 (9,4)	
колонизация–/ФХ+ colonization–/FQ+	27 (27,6)		4 (4,1)		17 (17,3)	
Кондиционирование: Conditioning:						
миелоаблативное myeloablative	22 (28,9)	0,884	7 (9,2)	0,578	8 (10,5)	0,510
пониженной интенсивности reduced-intensity	63 (30,3)		25 (12,0)		28 (13,5)	
Донор: Donor:						
родственный HLA-идентичный matched related	16 (19,5)	0,001	5 (6,1)	0,359	8 (9,8)	0,004
неродственный HLA-идентичный matched unrelated	16 (26,2)		7 (11,5)		4 (6,6)	
неродственный частично совместимый mismatched unrelated	24 (53,3)		7 (15,6)		13 (28,9)	
гаплоидентичный haploidentical	29 (30,2)		13 (13,5)		11 (11,5)	
Источник трансплантата: Graft source:						
костный мозг bone marrow	14 (22,2)	0,161	4 (6,2)	0,161	8 (12,3)	0,919
стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	71 (32,1)		28 (12,8)		28 (12,8)	

Окончание табл. 4

End of table 4

Фактор Factor	Все, *n* (%) Any, *n* (%)	*p*	Грамотрицательные инфекции, *n* (%) Gram-negative bloodstream infections, *n* (%)	*p*	Грамположительные инфекции, *n* (%) Gram-positive bloodstream infections, *n* (%)	*p*
Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis:						
АТГ ATG	16 (22,2)	0,071	5 (6,9)	0,065	7 (9,7)	0,800
ПТЦФ PTCy	28 (27,7)		9 (8,9)		13 (12,9)	
TCRab/CD19 – деплеция TCRab/CD19 – depletion	18 (36,0)		7 (14,0)		6 (12,0)	
АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy	20 (44,4)		10 (22,2)		8 (17,8)	
без профилактики none	3 (18,8)		1 (6,3)		2 (12,5)	
Нейтропения, дни: Neutropenia, days:						
≥22	33 (23,2)	0,019	12 (8,5)	0,874	21 (14,8)	0,373
<22	52 (36,6)		20 (14,0)		15 (10,6)	
Первичная несостоятельность: Primary graft failure:						
да yes	1 (4,8)	0,109	0	0,616	1 (4,55)	0,616
нет no	72 (27,4)		32 (12,2)		30 (11,5)	
Первичная гипофункция: Primary poor graft function:						
да yes	6 (37,5)	0,392	1 (6,3)	0,538	2 (12,5)	0,983
нет no	67 (25,0)		31 (11,6)		34 (12,7)	

Примечание. *ФХ – фторхинолоны; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.*

Note. *FQ – fluoroquinolones; GvHD – graft versus host disease; ATG – antithymocyte globulin; PTCy – posttransplantation cyclophosphamide.*

бактериями и применения фторхинолонов на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата. Основные заключения данной работы могут быть суммированы следующим образом:

- «колонизированные» пациенты имеют изначально более высокий риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления;
- применение фторхинолонов у «колонизированных» больных увеличивает и без того высокий риск развития грамотрицательных инфекций кровотока;
- у пациентов без колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями, напротив, применение фторхинолонов является эффективным методом профилактики грамотрицательных инфекций кровотока.

В общей когорте больных у 154 (54,2 %) пациентов определялась колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Частота колонизации Enterobacterales с продукцией БЛРС составила 50,7 % (*n* = 144), карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями – 6,0 % (*n* = 17), карбапенем-резистентными Enterobacterales – 4,6 % (*n* = 13). Частота колонизации Enterobacterales с продукцией БЛРС в настоящем исследовании была существенно выше по сравнению с данными популяционных исследований [10]. Этот показатель был также выше по сравнению с результатами европейских работ по изучению пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в которых частота колонизации кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС варьировала в диапазоне 11,1–29,0 % [11–13]. Частота колонизации кишечника карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями в настоящем исследовании была сопоставима с данными исследований из Италии, в которых частота выделения карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий со слизистой оболочки кишечника пациентов с онкогематологическими заболеваниями составила 3,8 %, и была ниже по сравнению с результатами исследований из Индии (21,0 %) [14, 15].

Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата была достоверно выше

Таблица 5. *Многофакторный анализ риска развития всех, грамотрицательных и грамположительных инфекций кровотока*

Table 5. *Multivariate analysis of risk factors associated with any, gram-negative, and gram-positive bloodstream infections*

Фактор Factor	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	*p*
Все инфекции кровотока Any bloodstream infection		
Нейтропения, дни: Neutropenia, days: ≥22 <22	1,30 (0,81–2,07) 1,00	0,147
Колонизация и ФХ: Colonization and FQ: колонизация+/ФХ– colonization+/FQ– колонизация+/ФХ+ colonization+/FQ+ колонизация–/ФХ– colonization–/FQ– колонизация–/ФХ+ colonization–/FQ+	1,13 (0,70–1,83) 7,43 (2,97–18,59) 1,02 (0,47–2,19) 1,00	<0,0001
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 1,24 (0,61–2,51) 2,68 (1,41–3,07) 1,71 (0,92–3,18)	0,012
Мономикробные грамотрицательные инфекции кровотока Monomicrobial gram-negative bloodstream infections		
Колонизация и ФХ: Colonization and FQ: колонизация+/ФХ– colonization+/FQ– колонизация+/ФХ+ colonization+/FQ+ колонизация–/ФХ– colonization–/FQ– колонизация–/ФХ+ colonization–/FQ+	35,32 (9,15–136,4) 3,44 (1,15–10,31) 4,03 (1,10–15,00) 1,00	<0,0001
Статус заболевания: Disease status: вне ремиссии active disease ремиссия remission	3,17 (1,37–7,35) 1,00	0,042
Мономикробные грамположительные инфекции кровотока Monomicrobial gram-positive bloodstream infections		
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 1,02 (0,47–2,19) 3,84 (1,63–9,08) 1,13 (0,70–1,83)	0,009

Примечание: *ФХ – фторхинолоны.*
Note. *FQ – fluoroquinolones.*

в группе пациентов, колонизированных полирезистентными грамотрицательными бактериями, которым назначали фторхинолоны (85,7 %; p <0,0001), а также при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (53,3 %; p = 0,004) [16]. Характеристика влияния типа донора на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления не входила в задачи настоящего исследования и была полноценно описана в предыдущей работе нашей группы [16].

Вероятность и риск развития мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока были выше у «колонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны (71,4 %; ОР 35,32; 95 % ДИ 9,15–136,44 против 12,2 %; ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31 при применении и отсутствии фторхинолонов соответственно). Более того, отсутствие профилактики фторхинолонами у «неколонизированных» пациентов также сопровождалось большей вероятностью и риском развития грамотрицательных инфекций кровотока по сравнению с группой «неколонизированных» пациентов, которым назначали профилактику фторхинолонами (15,6 % против 4,1 %; p = 0,028 и ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00 соответственно). Полученные результаты коррелируют с данными проспективного исследования из США [17]. В этом исследовании была продемонстрирована более высокая частота развития инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями (в первую очередь фторхинолон-резистентными штаммами Enterobacterales), у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, колонизированных фторхинолон-резистентными штаммами Enterobacterales и получавших профилактику фторхинолонами в период нейтропении, и составила 31,0 % против 1,1 % у пациентов без колонизации фторхинолон-резистентными Enterobacterales (p <0,001) [17]. Дополнительным фактором риска развития инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, в настоящей работе являлась алло-ТГСК вне ремиссии гематологического заболевания (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63; p = 0,042), что также было подтверждено в единственном на сегодняшний день проспективном интерконтинентальном исследовании

по изучению инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, у реципиентов стволовых клеток [18].

Этиологическая структура возбудителей инфекций кровотока варьировала в зависимости от статуса колонизации. У «колонизированных» пациентов преобладали грамотрицательные бактерии (63,8 и 85,7 % без фторхинолонов и при их назначении соответственно), и весомая доля среди них были полирезистентными. Напротив, у пациентов без колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями основная часть бактерий из гемокультур была представлена грамположительными бактериями (60,0 и 69,7 % без фторхинолонов и при их назначении соответственно), а грамотрицательные бактерии не относились к полирезистентным. Полученные результаты позволяют оптимизировать эмпирическую антибактериальную терапию на основании данных о колонизации.

Заключение

Профилактика фторхинолонами в период нейтропении у больных после алло-ТГСК в эру высокой антибиотикорезистентности может быть оправданна только в группе высокого риска развития инфекций, к которой относятся больные после алло-ТГСК, и только при отсутствии у них колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Назначение фторхинолона для профилактики этой когорте больных приводит к достоверному снижению развития грамотрицательных инфекций кровотока. В данной работе нами было продемонстрировано отрицательное влияние применения фторхинолонов у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями, приводящее к наиболее высокой частоте развития инфекций кровотока, вызванных полирезистентными возбудителями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mikulska M., Averbuch D., Tissot F. et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. J Infect 2018;76(1):20–37. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.10.009
2. Egan G., Robinson P.D., Martinez J.P.D. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. Cancer Med 2019;8(10):4536–46. DOI: 10.1002/cam4.2395
3. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646
4. Satlin M.J., Chavda K.D., Baker T.M. et al. Colonization with levofloxacin-resistant extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae and risk of bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2018;67(11):1720–8. DOI: 10.1093/cid/ciy363
5. Tsai Y.M., Wang S., Chiu H.C. et al. Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. BMC Microbiol 2020;20:315. DOI: 10.1186/s12866-020-02010-3
6. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Том 2. М.: Практика, 2018. С. 1067–1114.
Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 2. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1067–1114. (In Russ.).
7. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
8. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
9. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(12):1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004
10. Karanika S., Karantanos T., Arvanitis M. et al. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: a systematic review and metaanalysis. Clin Infect Dis 2016;63(3):310–8. DOI: 10.1093/cid/ciw283
11. Liss B.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. Infection 2012;40(6):613–9. DOI: 10.1007/s15010-012-0269-y
12. Vehreschild M.J.G.T., Hamprecht A., Peterson L. et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2014;69(12):3387–92. DOI: 10.1093/jac/dku305
13. Arnan M., Gudiol C., Calatayud L. et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30(3):355–60. DOI: 10.1007/s10096-010-1093-x
14. Andria N., Henig O., Kotler O. et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2015;70(11):3146–53. DOI: 10.1093/jac/dkv218
15. Jaiswal S.R., Gupta S., Kumar R.S. et al. Gut colonization with carbapenem-resistant enterobacteriaceae adversely impacts the outcome in patients with hematological malignancies: results of a prospective surveillance study. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10(1):e2018025. DOI: 10.4084/MJHID.2018.025

16. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Incidence, etiology, risk factors and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. Transpl Infect Dis 2022;24(3):e13842. DOI: 10.1111/tid.13842
17. Satlin M.J., Chen L., Douglass C. et al. Colonization with fluoroquinolone-resistant enterobacterales decreases the effectiveness of fluoroquinolone prophylaxis in hematopoietic cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2021;73(7):1257–65. DOI: 10.1093/cid/ciab404
18. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment Gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: Risk factors and association with mortality. J Infect 2020;81(6):882–94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.002

Вклад авторов
Г.А. Клясова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
М.И. Ахмедов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, Д.А. Миронова: получение данных для анализа;
Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, финальное одобрение текста рукописи.
Authors' contributions
G.A. Klyasova: research design development, article writing;
M.I. Akhmedov: research design development, obtaining data for analysis, data analysis, article writing;
L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, D.A. Mironova: obtaining data for analysis;
E.N. Parovichnikova: research design development, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: https://orcid.org/0000-0001-5973-5763
М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: https://orcid.org/0000-0002-9646-690X
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: https://orcid.org/0000-0001-6201-6276
А.В. Федорова / A.V. Fedorova: https://orcid.org/0000-0003-3919-1150
Д.А. Миронова / D.A. Mironova: https://orcid.org/0000-0001-9230-6960
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: https://orcid.org/0000-0001-6177-3566

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.
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.

Статья поступила: 01.11.2022. **Принята к публикации:** 03.12.2022.
Article submitted: 01.11.2022. **Accepted for publication:** 03.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120

CC BY 4.0

Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа

М.О. Попова, Ю.А. Рогачева

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Марина Олеговна Попова *marina.popova.spb@gmail.com*

Введение. Инвазивные микозы (ИМ) – одно из наиболее тяжелых инфекционных осложнений в онкогематологии. Этиологическая структура ИМ представляет собой достаточно гетерогенную группу микроорганизмов и с течением времени претерпевает изменения. Знание этиологической структуры ИМ является основой для выбора эффективной стратегии профилактики и лечения ИМ.

Цель исследования – проведение систематического обзора с метаанализом данных по этиологической структуре ИМ у пациентов всех возрастов на фоне терапии онкогематологических заболеваний, включая пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Аналитической гипотезой являлось предположение о нарастании доли ИМ, обусловленных редкими возбудителями, в общей структуре ИМ за последние несколько лет. Проанализированы клинические проявления, вероятность поражения разных органов, факторы риска и исходы методом обзора литературы.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск публикаций с данными о видовой структуре ИМ, доступных для анализа по 10 февраля 2022 г. в 3 реферативных базах данных (PubMed (Medline), Embase и eLibrary.ru). Все ИМ были распределены на 11 групп. Выполнено построение видовой структуры ИМ в нескольких группах пациентов в 2 временны́х диапазонах – в исследованиях до 2010 г. и после 2010 г., проведено их сравнение. Результаты отдельных исследований объединяли с помощью метаанализа. Проведен обзор данных отобранных публикаций для анализа клинических проявлений ИМ, факторов риска их развития и исходов.

Результаты. В ходе систематического поиска были отобраны 34 публикации. В метаанализ вошли 43 когорты пациентов с 2771 образцом возбудителей ИМ. Во временной промежуток до 2010 г. вошли 16 когорт с общим числом возбудителей ИМ 1158 образцов; во временной промежуток после 2010 г. – 27 когорт с общей численностью возбудителей ИМ 1613 образцов. Анализ общей группы показал, что доля редких ИМ среди всех пациентов возросла с 29 до 39 %. В группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями она возросла с 28 до 33 %. Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли редких дрожжей (с 3,0 до 4,1 %) и значительным приростом доли не идентифицированных видов (с 3,2 до 19,8 %). У детей частота редких ИМ возросла с 26 до 28 % среди всех нозологий. Для общей группы детей рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли мукоромикозов (с 1,3 до 1,6 %), редких дрожжей (с 4,7 до 7,9 %) и не идентифицированных видов (с 4,5 до 12,2 %). У взрослых пациентов в общей группе частота редких ИМ возросла с 24 до 35 %, у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями – с 23 до 40 %. Для общей группы взрослых пациентов рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли криптококкозов (с 1,3 до 2,4 %), гиалогифомикозов (с 3,4 до 4,8 %), редких дрожжей (с 1,6 до 1,9 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 16,6 %); для группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями – криптококкозов (с 1,3 до 2,1 %), редких дрожжей (с 1,6 до 2,6 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 23,1 %). Специфических клинических проявлений, характерных для ИМ, нет, симптомы связаны с органом поражения. Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка. Самой распространенной локализацией ИМ были легкие. Основные факторы риска развития ИМ – продолжительный дефицит клеточного состава крови, неконтролируемое основное заболевание, сопутствующие заболевания/состояния: сахарный диабет, мукозит, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции, обусловленные другими возбудителями, и наличие ИМ в анамнезе. ИМ повышает риск смерти: атрибутивная летальность вариабельна и составляла от 13 до 72 %. Чаще всего причиной смерти у пациентов с онкогематологическими заболеваниями на фоне химиотерапии и ИМ является прогрессирование основного заболевания, у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – реакция «трансплантат против хозяина», сердечно-сосудистые осложнения.

Заключение. В структуре ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток доля редких ИМ заметно возросла, главным образом за счет прироста их доли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Прирост доли редких ИМ обусловлен главным образом приростом доли не идентифицированных видов, гиалогифомикозов, редких дрожжей и криптококкозов. Клинические симптомы обусловлены локализацией поражения, основным органом-мишенью являются легкие. Развитие ИМ увеличивает риск смерти, однако атрибутивная летальность составляет около 50 %.

Ключевые слова: инвазивный микоз, онкогематология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, систематический обзор

Для цитирования: Попова М.О., Рогачева Ю.А. Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа. Онкогематология 2023;18(1):101–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120

Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis

M.O. Popova, Yu.A. Rogacheva

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Marina Olegovna Popova *marina.popova.spb@gmail.com*

Background. Invasive mycoses (IM) are one of the most severe infectious complications in oncohematology. The etiological structure of IM is a rather heterogeneous group of microorganisms and undergoes changes over time. Understanding the IM etiological structure is the basis for choosing an effective IM prevention and treatment strategy.
Aim. To conduct a systematic review with a meta-analysis of data on the IM etiological structure in patients of all ages receiving therapy for oncohematological diseases, including patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation. The analytical hypothesis was the assumption of an increase in caused by rare pathogens IM proportion in the overall IM structure over the past few years. Clinical manifestations, affected organs, risk factors and outcomes were analyzed using the literature review method.
Materials and methods. A systematic search was carried out for publications with data on the IM species structure available for analysis until February 10, 2022 in 3 databases (PubMed (Medline), Embase and eLibrary.ru). All IM were divided into 11 groups. The IM species structure was constructed in several patient subgroups in 2 time ranges – in studies before 2010 and after 2010, and they were compared. Results from individual studies were pooled by meta-analysis. Data from selected publications were reviewed to analyze the IM clinical manifestations, risk factors for their development and outcomes.
Results. Thirty-four publications were selected using a systematic search. The meta-analysis included 43 cohorts of patients with 2771 samples of IM pathogens. The time period up to 2010 included 16 cohorts with a total number of IM pathogens of 1158 samples; in the time interval after 2010 – 27 cohorts with a total number of IM pathogens of 1613 samples. Analysis of total group showed that the proportion of rare IM among all patients increased from 29 to 39 %. In the subgroup of patients with oncohematological diseases, it increased from 28 to 33 %. For total group of patients, the increase in rare IM proportion is due to an increase in rare yeasts (from 3.0 to 4.1 %) and a significant increase in the proportion of unidentified species (from 3.2 to 19.8 %). In children, the frequency of rare IM increased from 26 to 28 % among all nosologies. For total children group, the increase in rare IM proportion is due to an increase in mucormycosis (from 1.3 to 1.6 %), rare yeasts (from 4.7 to 7.9 %) and unidentified species (from 4.5 to 12.2 %). In total adult patients group, the frequency of rare IM increased from 24 to 35 %, in adult patients with oncohematological diseases – from 23 to 40 %. For total adult patients group, the increase in rare IM proportion is due to an increase in cryptococcosis (from 1.3 to 2.4 %), hyalohyphomycosis (from 3.4 to 4.8 %), rare yeast (from 1.6 to 1.9 %) and unidentified species (from 1.9 to 16.6 %); for a group of patients with oncohematological diseases – an increase in cryptococcosis (from 1.3 to 2.1 %), rare yeast (from 1.6 to 2.6 %) and unidentified species (from 1.9 to 23.1 %). There is no specific clinical manifestations characteristic of IM, the symptoms are associated with the affected organ. Febrile fever is the only IM systemic clinical manifestation, independent of localization. The lungs were the most common IM localization. The main IM risk factors are prolonged blood cell deficiency, uncontrolled underlying disease, concomitant conditions: comorbidity, diabetes mellitus, mucositis, graft-versus-host disease, infections caused by other pathogens, and a history of IM. IM increases the risk of death, attributable mortality is variable and ranged from 13 to 72 %. The most common cause of death in oncohematological patients with IM is the progression of the underlying disease, in patients after hematopoietic stem cell transplantation – graft-versus-host disease, cardiovascular complications.
Conclusion. In IM structure in oncohematological patients and hematopoietic stem cell transplant recipients, the proportion of rare IM increased markedly, mainly due to an increase in their proportion in adult patients with oncohematological diseases. The increase in rare IM proportion is mainly due to the increase in unidentified species, hyalohyphomycosis, rare yeast and cryptococcosis. Clinical manifestations are due to the localization, the main of which is the lungs. The development of IM increases the risk of death, but attributable mortality is about 50 %.

Keywords: invasive mycosis, oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, systematic review

For citation: Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):101–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120

Введение

Инфекционные осложнения очень распространены при терапии онкогематологических заболеваний и у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1–3]. Причинами повышенного риска являются компрометация иммунного ответа пациента на фоне исходного заболевания, а также под воздействием противоопухолевой химиотерапии у пациентов с опухолями кроветворной и лимфатической тканей, и применение иммуносупрессивной терапии в период ТГСК, направленной на профилактику или лечение реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). На фоне лекарственно-индуцированной иммуносупрессии, угнетения кроветворения, а также длительного агранулоцитоза, который развивается у 50–99 % пациентов с опухолями крови после химиотерапевтического лечения, пациент становится более восприимчивым к оппортунистическим и внешним инфекциям [4–6].

Одними из тяжелых инфекционных осложнений у таких пациентов являются инвазивные микозы (ИМ). По результатам многочисленных исследований подтверждено, что у рассматриваемых групп пациентов развитие ИМ ассоциировано с повышением риска смерти [1, 7–12]. В отличие от микробной или вирусной инфекции, которые лечатся в основном фармакологически, развитие ИМ чаще требует проведения хирургических вмешательств (лобэктомия, резекция ребер, синусотомия, резекция кишечника, некрэктомия кожи и мягких тканей, нефрэктомия и др.) [8, 13]. Терапия ИМ также является более продолжительной – нередко лечение антимикотиками продолжается несколько месяцев и может достигать полугода, что повышает риск развития нежелательных явлений проводимой терапии [6, 10, 12, 14, 15].

Цель исследования – систематический обзор с метаанализом данных по этиологической структуре ИМ. Гипотезой исследования являлось предположение об увеличении доли ИМ, обусловленных редкими возбудителями, в общей структуре ИМ. Также проанализированы клинические проявления, вероятность поражения разных органов, факторы риска и исходы методом обзора литературы.

Материалы и методы

Систематический обзор исследований проведен в 3 реферативных базах данных: PubMed (Medline), Embase и eLibrary.ru. Поиск выполняли в период с 1 по 10 февраля 2022 г. Временны́е ограничения диапазона поиска отсутствовали. Использовали следующие поисковые запросы:

- eLibrary: первичный запрос – «инвазивный микоз», затем поиск среди выявленных исследований по запросу «онкогематология OR опухоли крови OR лейкоз OR лейкемия OR миелолейкоз OR трансплантация гемопоэтических стволовых клеток OR трансплантация костного мозга»;
- Embase: (invasive AND fungal AND disease OR (invasive AND fungal AND infection)) AND ("acute graft rejection"/dm OR "acute graft versus host disease"/dm OR "acute leukemia"/dm OR "acute lymphoblastic leukemia"/dm OR "acute myeloid leukemia"/dm OR "chronic graft versus host disease"/dm OR "chronic lymphatic leukemia"/dm OR "graft rejection"/dm OR "graft versus host reaction"/dm OR "hematologic disease"/dm OR "hematologic malignancy"/dm OR "hodgkin disease"/dm OR "leukemia"/dm OR "lymphoma"/dm OR "malignant neoplasm"/dm OR "multiple myeloma"/dm OR "myelodysplastic syndrome"/dm OR "nonhodgkin lymphoma"/dm) AND ("clinical article"/de OR "human"/de OR "major clinical study"/de OR "medical record review"/de OR "observational study"/de OR "randomized controlled trial"/de OR "retrospective study"/de) AND "article"/it AND ("cohort analysis"/de OR "controlled clinical trial"/de OR "controlled study"/de OR "prospective study"/de);
- PubMed (Medline): (invasive fungal disease OR invasive fungal infection) AND (oncohematology OR haematological malignancy OR haematopoietic stem cell transplantation). Filters: Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans.

Критериями включения публикаций являлись клинические испытания определенного дизайна (рандомизированные контролируемые испытания, проспективные и ретроспективные когортные исследования, включая несравнительные, одномоментные исследования) с участием пациентов любого возраста с онкогематологическими заболеваниями или пациентов после ТГСК, в том числе аллогенной (алло-ТГСК) и аутологичной (ауто-ТГСК). К критериям исключения относились описания случаев, исследования без анализа видовой принадлежности возбудителей ИМ, исследования, в которых проводился селективный анализ возбудителей микозов (что не позволяло воссоздать полную структуру ИМ).

Анализ результатов исследований. Из отобранных на этапе систематического поиска клинических

исследований извлекали данные о видовой структуре ИМ. В анализ включали все случаи доказанных и вероятных ИМ. Единицей наблюдения считали выявленный возбудитель, а не число пациентов, поэтому если у пациента был зафиксирован случай множественного ИМ (сразу несколько возбудителей), каждый из возбудителей включали в анализ как отдельный вид. Все потенциальные возбудители были распределены на 11 групп (табл. 1). К редким ИМ относились все возбудители ИМ, кроме грибов рода *Aspergillus* и дрожжей рода *Candida*.

Все исследования были распределены на 2 группы – окончившиеся преимущественно до 2010 г. включительно и начавшиеся преимущественно после 2010 г. Если в исследовании приводились данные о частоте ИМ по годам, выполняли самостоятельный пересчет в указанных выше временны́х периодах. Если в исследовании приводились данные о структуре ИМ отдельно для онкогематологических пациентов, реципиентов алло-ТГСК или ауто-ТГСК, а также для общей возрастной группы, взрослых и детей, то эти группы включали в субанализы по отдельности. Для представления результатов субанализов требовалось, чтобы для группы в определенный временной период было обнаружено не менее 3 публикаций.

На основе результатов отобранных в ходе систематического поиска исследований была проведена серия метаанализов доли каждой группы возбудителей. Метаанализ выполняли в программе OpenMetaAnalyst (Tufts University, США). Метод метаанализа выбирали на основании критерия Кокрана. При I^2 >25 %

Таблица 1. *Анализируемые группы инвазивных микозов*

Table 1. *Analyzed groups of invasive mycoses*

№	Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Включенные виды Species included
1	*Aspergillus*	Все виды All species
2	*Candida*	Все виды + *Pichia kudriavzevii* All species + *Pichia kudriavzevii*
3	*Mucor*	Все виды + все виды *Zygomycota*, *Rhizopus*, *Lichtheimia* (кроме видов из группы «другие») All species + all species of *Zygomycota*, *Rhizopus*, *Lichtheimia* (except species from the group "other")
4	*Cryptococcus*	Все виды All species
5	*Hyphomycete*	Все виды All species
6	*Hyalohyphomycetes*	Все виды *Fusariosis*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Penicillium*, *Chaetoconidium*, *Trichoderma* All species of *Fusariosis*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Penicillium*, *Chaetoconidium*, *Trichoderma*
7	*Systemic phaeohyphomycosis*	Все виды *Cladosporium*, *Exophiala*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Fonsecaea*, *Hortaea werneckii*, *Neoscytalidium dimidiatum*, *Ochroconis*, *Phaeoacremonium*, *Phoma*, *Pyrenochaeta*, *Rhinocladiella*, *Veronaea* All species of *Cladosporium*, *Exophiala*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Fonsecaea*, *Hortaea werneckii*, *Neoscytalidium dimidiatum*, *Ochroconis*, *Phaeoacremonium*, *Phoma*, *Pyrenochaeta*, *Rhinocladiella*, *Veronaea*
8	Редкие дрожжи Rare yeast	Все виды *Geotrichum*, *Saprochaete*, *Magnusiomyces*, *Trichosporon*, *Malassezia*, *Kodamaea*, *Pseudozyma*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Sporobolomyces*, *Blastoschizomyces* (кроме видов из группы «другие») All species of *Geotrichum*, *Saprochaete*, *Magnusiomyces*, *Trichosporon*, *Malassezia*, *Kodamaea*, *Pseudozyma*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Sporobolomyces*, *Blastoschizomyces* (except species from the group "other")
9	*Pneumocystis jirovecii*	
10	Другие Other	*Hansenula*, *Pseudallescheria*, *Cunninghamella*, *Lomentospora*
11	Не идентифицированные Not identified	Все случаи инвазивных микозов, которые не удалось идентифицировать All cases of invasive mycoses that could not be identified

Примечание. *Исходно планировалось включение 2 дополнительных групп (грибы рода Histoplasma и Coccidioidomycosis), однако ни одно из отобранных исследований с данными возбудителями не было включено в анализ.*

Note. *Initially, it was planned to include 2 additional groups (fungi of the genus Histoplasma and Coccidioidomycosis), but none of the selected studies with these pathogens was included in the analysis.*

гетерогенность принималась значимой и использовалась модель случайных эффектов, при I^2 <25 % применялась модель фиксированных эффектов.

Метаанализы проводили для каждой группы возбудителей по отдельности. Непосредственно в метаанализе использовали данные об абсолютном числе выявленных образцов возбудителей рассматриваемой группы ИМ и общем числе выявленных видов ИМ независимо от возбудителя по данным публикации. Если в исследовании не было выявлено случаев развития ИМ, вызванных рассматриваемой группой, то в метаанализ из этого исследования вводили данные о нуле случаев рассматриваемой группы и общем числе выявленных видов ИМ независимо от возбудителя. Результатом метаанализа являлась взвешенная доля возбудителя по данным всех вошедших в анализ исследований. Сумма долей по результатам метаанализов для всех групп возбудителей получилась меньше нуля, поэтому, для того чтобы сумма долей равнялась единице, все получившиеся доли были поделены на сумму всех долей в анализе.

Анализ клинических проявлений ИМ, факторов риска и исходов проведен методом обзора 34 публикаций, отобранных в ходе систематического поиска. Факторы риска извлекались из публикаций, в которых их влияние подтверждалось статистически. Если в рамках одной публикации приводились результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа, во внимание принимали результаты последнего.

Результаты

Отбор публикаций

В ходе систематического поиска были выявлены 1257 публикаций, из которых в итоге были отобраны 34 работы. Схема отбора исследований приведена на рис. 1. Распределение исследований во времени представлено в табл. 2.

Этиологическая структура инвазивных микозов. Результаты метаанализа

В метаанализ вошли 43 когорты пациентов с 2771 образцом выявленных возбудителей ИМ. Во временной промежуток до 2010 г. вошли 16 когорт с общим числом выявленных возбудителей ИМ 1158 образцов; во временной промежуток после 2010 г. – 27 когорт с общей численностью возбудителей ИМ 1613 образцов. Данные об этиологической структуре ИМ во включенных исследованиях представлены в табл. 3.

Результаты метаанализа по отдельным группам возбудителей ИМ в общей группе (дети и взрослые), в группе детей и группе взрослых представлены в табл. 4, 5 и 6 соответственно.

Анализ общей группы показал, что доля редких ИМ среди всех пациентов возросла с 29 до 39 %. В группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия, она возросла с 28 до 33 %. Для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК результаты метаанализа 3 и более исследований были доступны только для периода после 2010 г. Доля редких ИМ в группе пациентов после алло-ТГСК составила 36 %, в группе пациентов после ауто-ТГСК – 44 %. Для общей группы пациентов и пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия, рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли редких дрожжей (с 3,0 до 4,1 % среди всех нозологий; с 3,0 до 5,0 % у пациентов группы химиотерапии) и значительным приростом доли не идентифицированных видов (с 3,2 до 19,8 % среди всех нозологий; с 2,8 до 15,7 % у пациентов группы химиотерапии) (см. табл. 4).

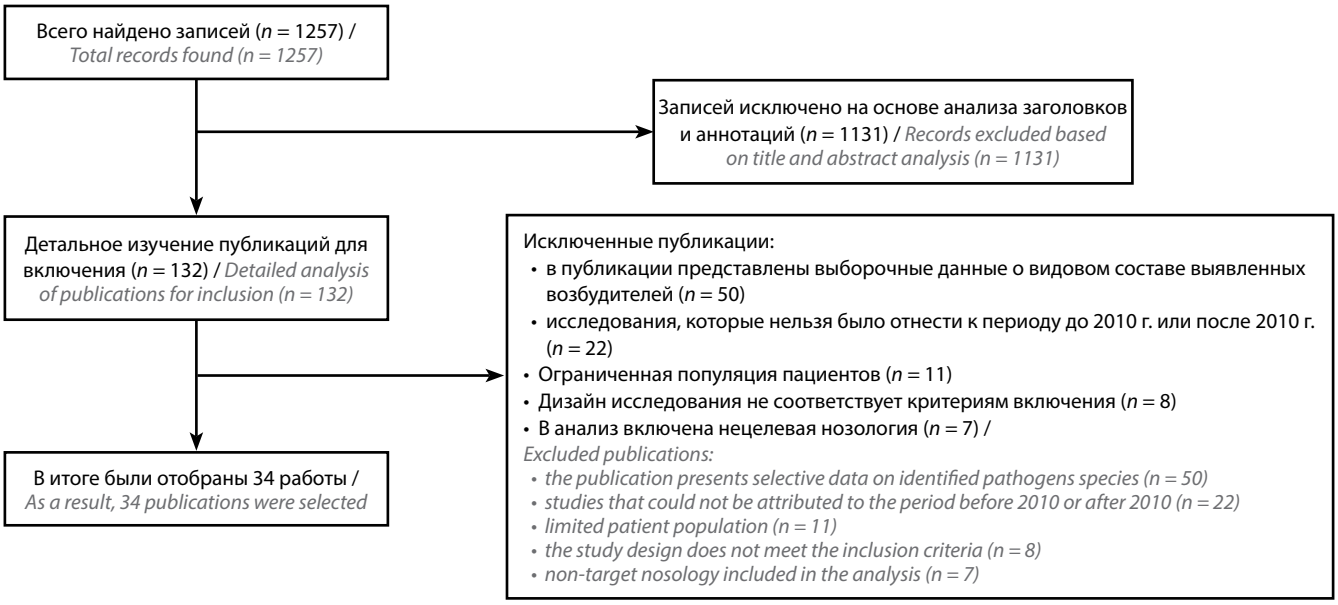

Рис. 1. *Процесс отбора публикаций*
Fig. 1. *Publication selection process*

Таблица 2. *Распределение исследований по временны́м периодам*

Table 2. *Distribution of studies by time period*

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	До 2000 г. Before 2000	2001 г. 2001	2002 г. 2002	2003 г. 2003	2004 г. 2004	2005 г. 2005	2006 г. 2006	2007 г. 2007	2008 г. 2008	2009 г. 2009	2010 г. 2010	2011 г. 2011	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
B. Hertenstein и соавт., 1994 [16] B. Hertenstein et al., 1994 [16]	Онкогематологическое Oncohematological	■																				
C. Lass-Flörl и соавт., 2003 [17] C. Lass-Flörl et al., 2003 [17]	Онкогематологическое Oncohematological	■	■																			
L. Pagano и соавт., 2006 [18] L. Pagano et al., 2006 [18]	Онкогематологическое Oncohematological	■	■	■	■																	
S.S. Wang и соавт., 2019 [19] S.S. Wang et al., 2019 [19]	Острый лейкоз Acute leukemia				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
D.K. Yeoh и соавт., 2021 [14] D.K. Yeoh et al., 2021 [14]	Острый лейкоз Acute leukemia				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
S.P. Hammond и соавт., 2010 [20] S.P. Hammond et al., 2010 [20]	Острый лейкоз Acute leukemia					■	■	■														
C. Mariette и соавт., 2017 [21] C. Mariette et al., 2017 [21]	Острый лейкоз Acute leukemia							■	■	■	■	■	■	■								
M. Hoenigl и соавт., 2011 [22] M. Hoenigl et al., 2011 [22]	Онкогематологическое Oncohematological								■													
M. Kurosawa и соавт., 2012 [23] M. Kurosawa et al., 2012 [23]	Онкогематологическое Oncohematological							■	■	■												
M.T. Montagna и соавт., 2012 [24] M.T. Montagna et al., 2012 [24]	Онкогематологическое Oncohematological								■	■												
B. Baytan и соавт., 2009 [25] B. Baytan et al., 2009 [25]	Острый лейкоз Acute leukemia				■	■	■	■	■	■												
Y.Q. Sun и соавт., 2012 [26] Y.Q. Sun et al., 2012 [26]	Гаплоидентичная ТГСК Haploidentical HSCT								■	■												
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Онкогематологическое Oncohematological								■	■	■											
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT								■	■	■											
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT								■	■	■											
М.А. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological			■	■	■	■	■	■	■	■	■										

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	До 2000 г. Before 2000	2001 г. 2001	2002 г. 2002	2003 г. 2003	2004 г. 2004	2005 г. 2005	2006 г. 2006	2007 г. 2007	2008 г. 2008	2009 г. 2009	2010 г. 2010	2011 г. 2011	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
М.О. Попова и соавт., 2012 [29] M.O. Popova et al., 2012 [29]	Аллогенная и аутологичная ТГСК Allogeneic and autologous HSCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
M.Y. Lien и соавт., 2018 [30] M.Y. Lien et al., 2018 [30]	Острый лейкоз Acute leukemia									■	■	■	■	■	■	■						
J.N. Barreto и соавт., 2013 [31] J.N. Barreto et al., 2013 [31]	Острый лейкоз и миелодиспластический синдром Acute leukemia and myelodysplastic syndrome							■	■	■	■	■										
C. Aftandilian и соавт., 2016 [7] C. Aftandilian et al., 2016 [7]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT						■	■	■	■	■	■	■	■								
S. Kuster и соавт., 2018 [32] S. Kuster et al., 2018 [32]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT										■	■	■	■	■							
С.Л. Кондаурова и соавт., 2018 [33] S.L. Kondaurova et al., 2018 [33]	Онкогематологическое Oncohematological										■	■	■	■	■							
L.Y. Hsu и соавт., 2015 [34] L.Y. Hsu et al., 2015 [34]	Онкогематологическое Oncohematological													■	■	■						
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [5] G.A. Klyasova et al., 2017 [5]	Острый лейкоз Acute leukemia													■	■	■						
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [35] G.A. Klyasova et al., 2017 [35]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia													■	■	■						
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [4] G.A. Klyasova et al., 2017 [4]	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia													■	■	■						
K. Czyżewski и соавт., 2019 [36] K. Czyżewski et al., 2019 [36]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT													■	■	■	■					
O. Zajac-Spychala и соавт., 2019 [37] O. Zajac-Spychala et al., 2019 [37]	Неходжкинские лимфомы и лимфомы Ходжкина Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas														■	■	■					
В.А. Охмат и соавт., 2017 [1] V.A. Okhmat et al., 2017 [1]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia														■	■	■					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT																■	■				

Окончание табл. 2

End of table 2

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	До 2000 г. Before 2000	2001 г. 2001	2002 г. 2002	2003 г. 2003	2004 г. 2004	2005 г. 2005	2006 г. 2006	2007 г. 2007	2008 г. 2008	2009 г. 2009	2010 г. 2010	2011 г. 2011	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT																■	■				
M.E. Santolaya и соавт., 2018 [38] M.E. Santolaya et al., 2018 [38]	Онкогематологическое Oncohematological														■	■	■	■				
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Онкогематологическое Oncohematological																■	■				
J.K. Choi и соавт., 2017 [39] J.K. Choi et al., 2017 [39]	Онкогематологическое Oncohematological															■	■	■				
K. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT													■	■	■	■	■	■			
G.Y.G. Kim и соавт., 2020 [41] G.Y.G. Kim et al., 2020 [41]	Острый лейкоз Acute leukemia											■	■	■	■	■	■	■	■			
N.S. Fracchiolla и соавт., 2019 [42] N.S. Fracchiolla et al., 2019 [42]	Онкогематологическое Oncohematological											■	■	■	■	■	■	■	■			
K. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Онкогематологическое Oncohematological													■	■	■	■	■	■			
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Онкогематологическое Oncohematological										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
M.A. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological												■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A. Busca и соавт., 2022 [12] A. Busca et al., 2022 [12]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Примечание. *Голубым цветом отмечены годы, включенные в анализ в рамках исследования. Здесь и в табл. 3: ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.*

Note. *Years included in the analysis within the study are marked in blue. Here and in table 3: HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.*

Таблица 3. *Данные об этиологической структуре инвазивных микозов во включенных исследованиях*

Table 3. *Etiological structure of invasive mycoses in the included studies*

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	*Aspergillus*, %	*Candida*, %	*Mucor*, %	*Cryptococcus*, %	*Hyalohyphomycetes*, %	*Systemic phaeohyphomycosis*, %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	*Pneumocystis jirovecii*, %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
M. Hoenigl и соавт., 2011 [22] M. Hoenigl et al., 2011 [22]	Онкогематологическое Oncohematological	10	2007	2007	20	70	10							
L. Pagano и соавт., 2006 [18] L. Pagano et al., 2006 [18]	Онкогематологическое Oncohematological	538	1999	2003	58	33	3	1	4	0	1		0	
C. Lass-Flörl и соавт., 2003 [17] C. Lass-Flörl et al., 2003 [17]	Онкогематологическое Oncohematological	45	1999	2001	2	91					4			2
B. Hertenstein и соавт., 1994 [16] B. Hertenstein et al., 1994 [16]	Онкогематологическое Oncohematological	11	1980	1992	55	36					9			
M. Kurosawa и соавт., 2012 [23] M. Kurosawa et al., 2012 [23]	Онкогематологическое Oncohematological	38	2006	2008	61	16	16				8			
M.T. Montagna и соавт., 2012 [24] M.T. Montagna et al., 2012 [24]	Онкогематологическое Oncohematological	27	2007	2008	37	52	4	4			4			
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Онкогематологическое Oncohematological	27	2007	2009	48	7			41		4			
М.А. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological	122	2006	2010	3	84	1	2			9		1	1
L.Y. Hsu и соавт., 2015 [34] L.Y. Hsu et al., 2015 [34]	Онкогематологическое Oncohematological	293	2012	2014	67	27	2	2	2		1			
M.E. Santolaya и соавт., 2018 [38] M.E. Santolaya et al., 2018 [38]	Онкогематологическое Oncohematological	12	2013	2016	8	58	8		25					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Онкогематологическое Oncohematological	17	2015	2016	59	24	6		12					
J.K. Choi и соавт., 2017 [39] J.K. Choi et al., 2017 [39]	Онкогематологическое Oncohematological	71	2014	2016	87	10		1	1					
N.S. Fracchiolla и соавт., 2019 [42] N.S. Fracchiolla et al., 2019 [42]	Онкогематологическое Oncohematological	79	2010	2017	20	57	1		4		8	5	5	

Продолжение табл. 3

Continuation of table 3

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	*Aspergillus*, %	*Candida*, %	*Mucor*, %	*Cryptococcus*, %	*Hyalohyphomycetes*, %	*Systemic phaeohyphomycosis*, %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	*Pneumocystis jirovecii*, %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
K. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Онкогематологическое Oncohematological	41	2012	2017	37	59	5							
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Онкогематологическое Oncohematological	75	2009	2019	55	9	3	11	23					
М.А. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological	89	2011	2020		81	1	1	9		7			1
С.Л. Кондаурова и соавт., 2018 [33] S.L. Kondaurova et al., 2018 [33]	Онкогематологическое Oncohematological	362	2009	2013	8	69	2	1	7		12		1	
S.P. Hammond и соавт., 2010 [20] S.P. Hammond et al., 2010 [20]	Острый лейкоз Acute leukemia	32	2004	2006	22	41			13		3	9	13	
B. Baytan и соавт., 2009 [25] B. Baytan et al., 2009 [25]	Острый лейкоз Acute leukemia	23	2003	2008	74	26								
G.Y.G. Kim и соавт., 2020 [41] G.Y.G. Kim et al., 2020 [41]	Острый лейкоз Acute leukemia	9	2010	2017					44					56
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [5] G.A. Klyasova et al., 2017 [5]	Острый лейкоз Acute leukemia	13	2012	2014	77	15			8					
M.Y. Lien и соавт., 2018 [30] M.Y. Lien et al., 2018 [30]	Острый лейкоз Acute leukemia	21	2008	2014	76	14	10							
C. Mariette и соавт., 2017 [21] C. Mariette et al., 2017 [21]	Острый лейкоз Acute leukemia	78	2006	2012	41	47	3	1	4		4			
S.S. Wang и соавт., 2019 [19]* S.S. Wang et al., 2019 [19]*	Острый лейкоз Acute leukemia	83	2003	2014	41	31	2	1	5	5	2		5	6
D.K. Yeoh и соавт., 2021 [14] D.K. Yeoh et al., 2021 [14]	Острый лейкоз Acute leukemia	39	2003	2014	36	26	5		5				18	10

Продолжение табл. 3

Continuation of table 3

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	*Aspergillus*, %	*Candida*, %	*Mucor*, %	*Cryptococcus*, %	*Hyalohyphomycetes*, %	*Systemic phaeohyphomycosis*, %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	*Pneumocystis jirovecii*, %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
J.N. Barreto и соавт., 2013 [31] J.N. Barreto et al., 2013 [31]	Острый лейкоз и миелодиспластический синдром Acute leukemia and myelodysplastic syndrome	5	2006	2010	60		40							
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [35] G.A. Klyasova et al., 2017 [35]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	45	2012	2014	76	2	4		2					16
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [4] G.A. Klyasova et al., 2017 [4]	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	10	2012	2014	50	40	10							
В.А. Охмат и соавт., 2017 [1] V.A. Okhmat et al., 2017 [1]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	15	2013	2015	60	33		7						
O. Zajac-Spychala и соавт., 2019 [37] O. Zajac-Spychala et al., 2019 [37]	Неходжкинские лимфомы и лимфомы Ходжкина Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas	29	2013	2015		66			3					31
М.О. Попова и соавт., 2012 [29] M.O. Popova et al., 2012 [29]	Аллогенная и аутологичная ТГСК Allogeneic and autologous HSCT	72	2000	2010	79	11	8	1						
A. Busca и соавт., 2022 [12] A. Busca et al., 2022 [12]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	58	2004	2020	86	10	2				2			
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	5	2007	2009		40		20	40					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	1	2015	2016					100					
S. Kuster и соавт., 2018 [32] S. Kuster et al., 2018 [32]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	45	2009	2013	56	22	7							16
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	2	2009	2019	50	50								

Окончание табл. 3
End of table 3

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	*Aspergillus*, %	*Candida*, %	*Mucor*, %	*Cryptococcus*, %	*Hyalohyphomycetes*, %	*Systemic phaeohyphomycosis*, %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	*Pneumocystis jirovecii*, %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	37	2007	2009	19	19	8		49	3			3	
C. Aftandilian и соавт., 2016 [7] C. Aftandilian et al., 2016 [7]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	9	2005	2012	33	33	11							22
K. Czyżewski и соавт., 2019 [36] K. Czyżewski et al., 2019 [36]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	74	2012	2015	42	46	7	1	4					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	8	2015	2016	50	38			13					
K. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	77	2012	2017	10	83	3	1	1				1	
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	17	2009	2019	47	12			35		6			
Y.Q. Sun и соавт., 2012 [26] Y.Q. Sun et al., 2012 [26]	Гаплоидентичная ТГСК Haploidentical HSCT	108	2007	2008	33	13	1							53

**Один из 83 выявленных случаев инвазивных микозов был вызван грибом рода Hyphomycete.*
**1 out of 83 identified cases of invasive mycoses was caused by a fungus from the genus Hyphomycete.*

У детей рост частоты редких ИМ оказался незначительным – с 26 до 28 % среди всех нозологий и с 27 до 28 % у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия (рис. 2). Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ у детей обусловлен ростом доли мукоромикозов (с 1,3 до 1,6 %), редких дрожжей (с 4,7 до 7,9 %) и не идентифицированных видов (с 4,5 до 12,2 %), у детей группы химиотерапии – гиалогифомикозов (с 4,6 до 5,7 %), редких дрожжей (с 5,1 до 7,7 %) и не идентифицированных видов (с 4,1 до 11,8 %) (см. табл. 5).

У взрослых пациентов рост частоты редких ИМ оказался заметным – с 24 до 35 % в общей группе и с 23 до 40 % у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия (см. рис. 2). Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ у взрослых обусловлен ростом доли криптококкозов (с 1,3 до 2,4 %), гиалогифомикозов (с 3,4 до 4,8 %), редких дрожжей (с 1,6 до 1,9 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 16,6 %), у взрослых группы химиотерапии – криптококкозов (с 1,3 до 2,1 %), редких дрожжей (с 1,6 до 2,6 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 23,1 %) (см. табл. 6).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что рост доли редких ИМ обусловлен главным образом увеличением их доли в группе взрослых пациентов, а именно в группе взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями на фоне противоопухолевой химиотерапии. Самый значительный рост пришелся на не идентифицированных возбудителей, что затрудняет интерпретацию полученных результатов, так как не идентифицированные возбудители могли относиться к аспергиллезам и кандидозам, а не к редким ИМ. Данный вопрос будет подробнее рассмотрен в разделе «Обсуждение».

Таблица 4. *Результаты метаанализа в общей возрастной группе (дети и взрослые). Доля возбудителя в общей структуре, %*

Table 4. *Meta-analysis results in total age group (children and adults). The proportion of the pathogen in the total structure, %*

Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases		Пациенты после алло-ТГСК Patients after allo-HSCT		Пациенты после ауто-ТГСК Patients after auto-HSCT	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
Aspergillosis	36,0	35,5	34,2	38,8	–	36,7	–	30,4
Candida	35,1	25,9	37,7	27,9	–	27,3	–	26,0
Mucormycosis	2,7	1,5	2,3	1,5	–	2,9	–	0
Cryptococcosis	1,3	0,9	1,3	1,1	–	1,1	–	12,1
Hyalohyphomycosis	5,7	5,7	5,7	4,5	–	13,7	–	31,5
Systemic phaeohyphomycosis	1,7	2,0	1,7	0	–	2,2	–	0
Редкие дрожжи Rare yeast	3,0	4,1	3,0	5,0	–	1,7	–	0
Pneumocystis jirovecii	8,2	3,7	8,3	3,8	–	0	–	0
Hyphomycete	1,0	0	1,1	0	–	0	–	0
Другие Other	2,1	0,8	2,1	1,7	–	1,3	–	0
Не идентифицировано Not identified	3,2	19,8	2,8	15,7	–	13,0	–	0

Примечание. *Здесь и в табл. 5, 6: алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.*

Note. *Here and in tables 5, 6: allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.*

Клинические проявления инвазивных микозов. Результаты обзора литературы

Самой распространенной локализацией ИМ являлись легкие, затем – кровь (фунгемия), верхнечелюстные пазухи (синусы), кожа. Реже ИМ поражали кишечник, печень, почки, селезенку, сердце, центральную нервную систему (спинной мозг, головной мозг), брюшную полость, подкожную жировую клетчатку, наружный слуховой проход, глотку, глазные яблоки, а также кости и костный мозг [3, 14, 39, 43, 44].

У части пациентов ИМ проявлялся диссеминированными формами, поражавшими сразу несколько органов или систем организма. Возбудители различаются между собой по способности к диссеминации, например представители рода *Mucor* чаще диссеминируют, чем представители *Aspergillus* [8]. В моче чаще всего обнаруживают представителей рода *Candida* [33]. Фузариоз чаще поражает кожу, чем аспергиллез, но реже – легкие [45].

Возбудители ИМ выделялись в основном из образцов бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов, смывов верхнечелюстных пазух, спинномозговой, внутрисуставной, плевральной жидкостей, раневых поверхностей, мочи, биоптатов легких и кожи, венозных катетеров [33, 43].

Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка [2, 15]. Клиническими проявлениями легочного ИМ могут быть кашель, боли в грудной клетке, хрипы в легких, одышка, гипоксемия, кровохарканье, пневмония [2, 3, 44]; в случае кожного ИМ – инфильтраты кожи, гангрена, абсцессы, изъязвления [13, 15, 44]; при поражении центральной нервной системы – судороги, нарушения

Таблица 5. *Результаты метаанализа в группе детей. Доля возбудителя в общей структуре, %*

Table 5. *Meta-analysis results in a group of children. The proportion of the pathogen in the total structure, %*

Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
Aspergillosis	32,9	19,9	26,4	24,4
Candida	41,0	52,4	46,8	47,6
Mucormycosis	1,3	1,6	1,2	1,4
Cryptococcosis	1,2	0,7	1,3	0,7
Hyalohyphomycosis	4,5	4,6	4,6	5,7
Systemic phaeohyphomycosis	4,2	0	4,5	0
Редкие дрожжи Rare yeast	4,7	7,9	5,1	7,7
Pneumocystis jirovecii	0	0	0	0
Hyphomycete	1,0	0	1,1	0
Другие Other	4,5	0,7	4,9	0,6
Не идентифицировано Not identified	4,5	12,2	4,1	11,8

Таблица 6. *Результаты метаанализа в группе взрослых. Доля возбудителя в общей структуре, %*

Table 6. *Meta-analysis results in a group of adults. The proportion of the pathogen in the total structure, %*

Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases		Пациенты после алло-ТГСК Patients after allo-HSCT	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
Aspergillosis	34,3	48,6	29,5	43,9	–	48,1
Candida	41,7	16,1	47,2	16,0	–	10,1
Mucormycosis	3,2	1,7	2,3	1,5	–	2,3
Cryptococcosis	1,3	2,4	1,3	2,1	–	0
Hyalohyphomycosis	3,4	4,8	3,5	3,4	–	26,3
Systemic phaeohyphomycosis	0,2	0	0,2	0	–	0
Редкие дрожжи Rare yeast	1,6	1,9	1,6	2,6	–	1,6
Pneumocystis jirovecii	8,1	4,0	8,2	3,6	–	0
Hyphomycete	0	0	0	0	–	0
Другие Other	4,3	4,0	4,3	3,6	–	0
Не идентифицировано Not identified	1,9	16,6	1,9	23,1	–	11,6

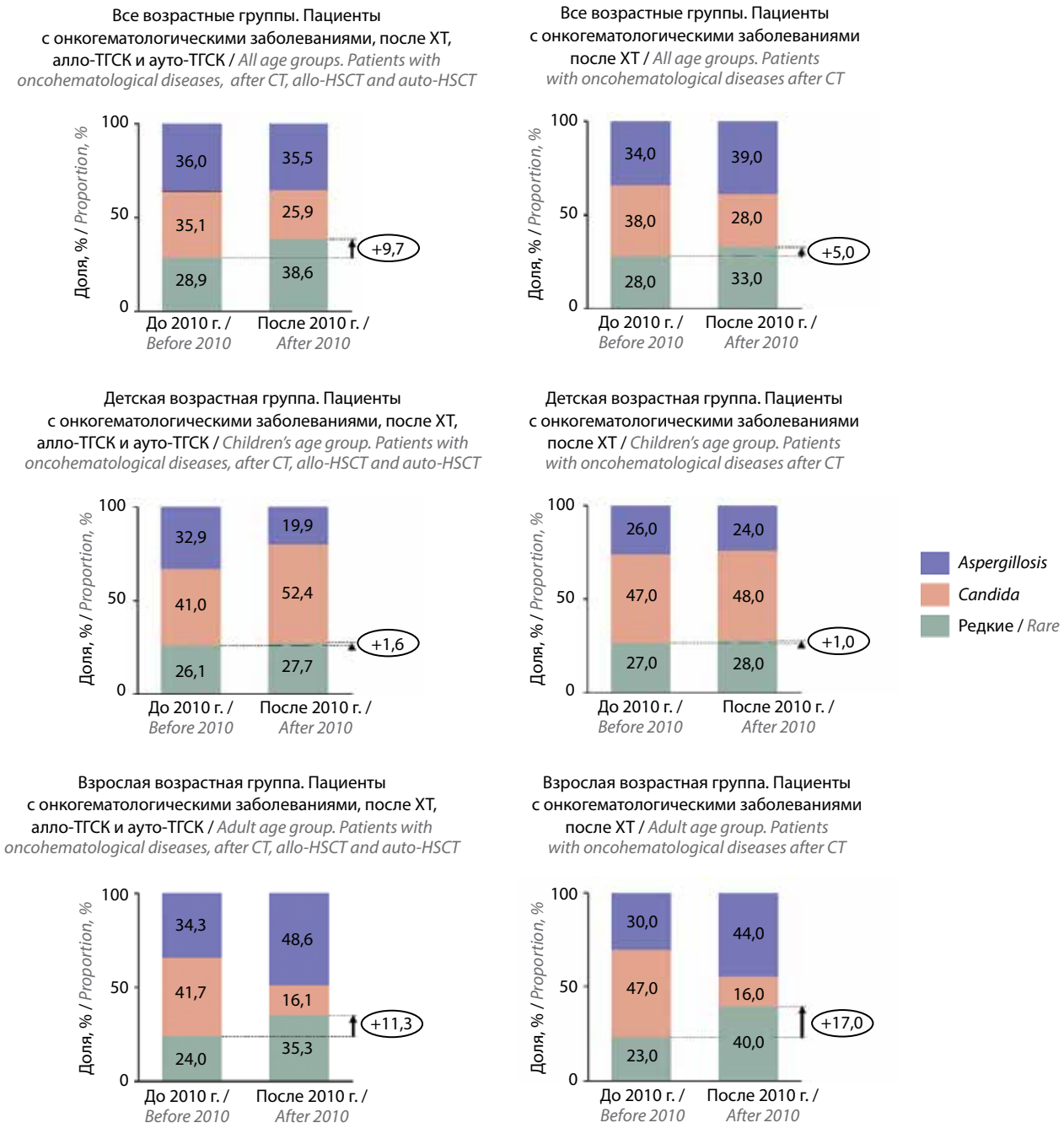

Рис. 2. *Структура этиологической природы инвазивных микозов. ХТ – химиотерапия; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток*

Fig. 2. *The etiological structure of invasive mycoses. CT – chemotherapy; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation*

работы органов чувств [44]; при поражении кишечника – энтероколит [13, 44].

Факторы риска развития инвазивных микозов. Результаты обзора литературы

В первую очередь на риск развития ИМ оказывает влияние лекарственная противогрибковая профилактика. Риск развития ИМ повышен в случае отсутствия профилактики или ее неэффективности. Примером неэффективной профилактики может являться применение флуконазола, который неэффективен против возбудителей аспергиллеза; амфотерицин В имеет недостаточную эффективность и обладает высокой токсичностью [2]; к эхинокандинам (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) имеют врожденную устойчивость грибы рода *Mucor*, *Fusarium* и *Trichosporon*, а также *Cryptococcus neoformans* [15].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями факторами риска развития ИМ являются [24, 30, 46]:

- проведение химиотерапии;
- продолжительная нейтропения (более 30 дней);
- тромбоцитопения (более 30 дней);
- парентеральное питание;
- проведение гемодиализа;
- сопутствующая инфекция (в частности, цитомегаловирусная инфекция, клостридиальная инфекция);
- острая почечная недостаточность;
- нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

У пациентов после ТГСК факторами риска развития ИМ являются [3, 10, 12, 29, 39, 47–50]:

- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- гипофункция трансплантата;
- активное течение онкогематологического заболевания;
- развитие РТПХ;
- немиелоаблативный режим кондиционирования перед ТГСК;
- применение иммуносупрессивной терапии в связи с развитием РТПХ (в частности, применение ингибиторов фактора некроза опухоли α, антилимфоцитарного иммуноглобулина, флударабина);
- применение глюкокортикостероидной терапии (в отдельных исследованиях в дозе выше 2 мг/кг/сут);
- применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- повышенный уровень ферритина;
- индекс коморбидности ТГСК 3 балла и выше;
- гаплоидентичный донор;
- инфекции в посттранплантационном периоде (бактериальные инфекции, сепсис, реактивация цитомегаловирусной инфекции, парагрипп, простой герпес);
- наличие сахарного диабета;
- наличие ИМ в анамнезе;
- мукозит III–IV степеней.

Значительно чаще ИМ развиваются при алло-ТГСК, чем при ауто-ТГСК [10, 29, 51]. Также, по некоторым данным, частота ИМ повышена у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, острым миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом [29, 40, 44, 46].

Выживаемость пациентов с инвазивным микозом. Результаты обзора литературы

Достоверно установлено, что ИМ повышает риск смерти [1, 7–12]. При этом важно отметить, что уровень летальности именно от ИМ достаточно вариативен и редко превышает 50 % [2, 3, 6]. При интерпретации данных о летальности на фоне ИМ, вызванного определенной группой возбудителей, следует учитывать, что наиболее точным показателем является атрибутивная летальность (обусловленная прогрессированием ИМ, вызванного определенным возбудителем), а не общая летальность. В литературе достаточно часто приводятся данные об атрибутивной летальности, однако точная интерпретация этих данных затруднена ввиду немногочисленности наблюдений в каждом отдельном исследовании, что может вести к смещению полученных результатов. Чаще всего причинами смерти у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и ИМ на фоне химиотерапии является прогрессирование или неэффективная терапия основного заболевания [3, 41], у пациентов после ТГСК – РТПХ, сердечно-сосудистые осложнения [7].

По некоторым данным, летальность на фоне фузариоза и гиалогифомикоза выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [6]; на фоне мукоромикоза (зигомикоза) и кандидоза выше, чем при аспергиллезе [52]; на фоне мукоромикоза выше, чем при аспергиллезе [8]; на фоне фузариоза выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [27]; на фоне фузариоза и мукоромикоза (зигомикоза) выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [18]; на фоне фузариоза выше, чем при аспергиллезе [45]; на фоне мукоромикоза (зигомикоза), кандидоза и криптококкоза выше, чем при аспергиллезе [29]; при ИМ, вызванном *Lomentospora prolificans*, выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [14]. Также было обнаружено сообщение о достаточно высокой атрибутивной летальности от аспергиллеза (72,1 %) и кандидоза/кандидемии (50 %) у пациентов после ТГСК, хотя в большинстве остальных работ данный показатель был заметно ниже [51].

К неблагоприятным факторам риска снижения выживаемости при ИМ на фоне онкогематологических заболеваний относятся [10, 13, 34, 40]:

- агранулоцитоз;
- прогрессирование основного заболевания;
- проведение ТГСК;
- хроническая болезнь почек;
- острый лимфобластный лейкоз;
- острый миелоидный лейкоз;
- почечная недостаточность;
- проведение системной радиотерапии;
- мукозит;
- диссеминированная форма ИМ;
- двустороннее поражение легких с развитием гидроторакса;
- развитие кровохарканья.

Благоприятными факторами выживаемости являются [8, 13]:

- ремиссия основного заболевания;
- ранняя диагностика ИМ;
- комбинированная лекарственная терапия;
- вторичная профилактика.

К неблагоприятным факторам риска снижения выживаемости при ИМ после ТГСК относятся [32, 47, 48]:

- применение глюкокортикостероидной терапии в дозе 1–2 мг/кг/сут;
- реактивация цитомегаловирусной инфекции;
- развитие РТПХ;

- продвинутая стадия основного заболевания, по поводу которого произведена ТГСК.

Выживаемость на фоне лечения снижается при сочетанном ИМ с микробной и/или вирусной инфекцией, при развитии мукозита полости рта или слизистой оболочки кишечника, у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких или в парентеральном питании [3, 10]. Увеличению выживаемости способствует проведение комбинированной антимикотической терапии [3]. ИМ, вызванные редкими возбудителями, по некоторым данным, лечатся менее эффективно по сравнению с аспергиллезом и кандидозом [52].

Правильный выбор исходного антимикотического препарата также имеет значение. По результатам проспективного наблюдательного исследования CAESAR, проведенного в Китае среди 514 пациентов с гематологическими опухолями, перенесшими ТГСК и получавшими антимикотическую терапию в связи с ИМ, летальность в группе пациентов, которым не требовалась коррекция исходной схемы лечения, составила 13,1–14,7 %, в группе пациентов, которым потребовалась смена препарата, – 27,3 % [10].

Обсуждение

По результатам проведенного исследования установлено, что в период с 2010 по 2020 г. по сравнению с более ранним периодом в структуре ИМ возросла доля редких возбудителей и основной рост пришелся на группу взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Обращает на себя внимание тот факт, что основной прирост пришелся на группу не идентифицированных видов. Как было отмечено ранее, это затрудняет интерпретацию результатов, так как не идентифицированными могли быть аспергиллезы и кандидозы. Тем не менее представляется маловероятным, что основная часть не идентифицированных видов приходится на часто встречающихся возбудителей ИМ ввиду распространения высокого навыка обнаружения аспергиллезов и кандидозов и точности диагностикумов для их выявления. Другими вероятными причинами повышения частоты не идентифицированных видов могут быть выявление ИМ на более ранних стадиях инфекционного процесса благодаря совершенствованию методов и инструментов диагностики ИМ, неподготовленность лабораторий к обнаружению редких возбудителей.

При интерпретации полученных результатов следует учитывать ряд ограничений настоящего исследования. Синтез данных осложнялся значительным разбросом временны́х периодов исследований. Это потребовало исключения ряда исследований, что могло повлиять на точность полученных оценок. Другим ограничением может являться незначительное завышение доли очень редких возбудителей, которые в большинстве исследований не встречались (*Pneumocystis jirovecii*, *Coccidioides*, *Systemic phaeohyphomycosis*, а также группы «не идентифицировано» и «другие»). Причиной завышения стала потребность в искусственной коррекции данных о числе выявленных образцов этих видов в исследованиях, в которых их частота равнялась нулю. Программное обеспечение для проведения метаанализов автоматически добавляет в таких случаях 0,5, иначе расчет становится принципиально невозможным. Поскольку каждый раз к нулевой частоте и общему числу наблюдений в исследовании добавлялось по 0,5, величина итогового смещения была обратно пропорциональна общему числу включенных в исследование наблюдений – чем более крупным было исследование, тем меньшее влияние на результат оказывало добавление 0,5. В то же время отказ от учета исследований с нулевой частотой некоторых возбудителей в принципе не позволил бы провести настоящее исследование.

Также можно отметить, что внутренним ограничением полученных данных, не зависящим от методологии анализа, является то, что 3 % видов в периоде до 2010 г. и 20 % в периоде после 2010 г. относились к группе «не идентифицировано». Потенциально расшифровка видового состава данной группы могла бы внести коррективы в полученную структуру.

В отношении динамики структуры ИМ у пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК цели работы не были достигнуты в связи с недостаточным количеством данных в этих группах.

В целом с учетом основной цели проведения настоящего анализа – повышения настороженности врачей в отношении ИМ, в частности редких ИМ, – описанные ограничения не влияют на выводы нашей работы.

Говоря о перспективах дальнейших исследований, можно указать на потребность в более детальном анализе последствий выявления редких ИМ, особенностей их диагностики и лечения. Представленная в настоящей работе информация является обзорной и нуждается в математически более строгой обработке. Главным образом это касается атрибутивной летальности на фоне различных возбудителей ИМ. Другим направлением потенциальных исследований может стать анализ взаимосвязи частоты выявления и видового состава редких ИМ с проведением противогрибковой профилактики.

Заключение

По результатам серии метаанализов в структуре ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, реципиентов алло-ТГСК и ауто-ТГСК доля редких ИМ заметно возросла, главным образом за счет прироста их доли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Прирост доли редких ИМ обусловлен главным образом приростом доли не идентифицированных видов, гиалогифомикозов, редких дрожжей и криптококкозов.

Специфических клинических проявлений, характерных для ИМ, нет, симптомы связаны с органом

поражения. Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка. Самой распространенной локализацией ИМ были легкие. Основные факторы риска развития ИМ – продолжительный дефицит клеточного состава крови, неконтролируемое основное заболевание, сопутствующие заболевания/состояния: сахарный диабет, мукозит, РТПХ, инфекции, обусловленные другими возбудителями, и наличие ИМ в анамнезе. ИМ повышает риск смерти, однако уровень атрибутивной летальности вариативен и редко превышает 50 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
2. Горонкова О.В. Новичкова Г.А., Литвинов Д.В. и др. Эффективность и безопасность Вориконазола в лечении инвазивных грибковых инфекций и эмпирической терапии фебрильной нейтропении у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2005;4(3–4):87–94.
Goronkova O.V., Novichkova G.A., Litvinov D.V. et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections and empirical therapy of febrile neutropenia in children with hematological malignancies. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2005;4(3–4):87–94. (In Russ.).
3. Рогачева Ю.А., Попова М.О., Маркова И.В. и др. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019;98(1):28–35.
Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Markova I.V. et al. Invasive mycoses caused by rare pathogens in children with malignant tumors and non malignant diseases of hematopoietic and lymphatic tissue after bone marrow transplantation and antineoplastic chemotherapy. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky 2019;98(1):28–35. (In Russ.).
4. Клясова Г.А., Охмат В.А., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы и назначение антимикотиков у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом: многоцентровое исследование RIFI. Успехи медицинской микологии 2017;17:326–7.
Klyasova G.A., Okhmat V.A., Sveshnikova Yu.V. et al. Invasive mycoses and prescription of antimycotics in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter RIFI study. Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology 2017;17:326–7. (In Russ.).
5. Клясова Г.А., Охмат В.А., Солопова Г.Г. и др. Инвазивные микозы (ИМ) и особенности применения антимикотиков у детей с острыми лейкозами: результаты многоцентрового исследования RIFI. Успехи медицинской микологии 2017;17:306–9.
Klyasova G.A., Okhmat V.A., Solopova G.G. et al. Invasive mycoses (IM) and features of antimycotic use in children with acute leukemia: results of the multicenter RIFI study. Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology 2017;17:306–9. (In Russ.).
6. 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 (Basel) 2021;7(8):588. DOI: 10.3390/jof7080588
7. Aftandilian C., Weinberg K., Willert J. et al. Invasive fungal disease in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38(7):574–80. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000629
8. Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чудиновских Ю.А. и др. Инвазивный аспергиллез и мукормикоз у онкогематологических больных. Онкогематология 2018;13(2):39–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47
Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Chudinovskikh Yu.A. et al. Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47
9. 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
10. 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
11. Tsai C.K., Liu Y.C., Kuan A.S. et al. Risk and impact of invasive fungal infections in patients with multiple myeloma. Ann Hematol 2020;99(8):1813–22. DOI: 10.1007/s00277-020-04125-z
12. 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
13. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). Онкогематология 2017;12(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
14. Yeoh D.K., Moore A.S., Kotecha R.S. et al. Invasive fungal disease in children with acute myeloid leukaemia: an Australian multicentre 10-year review. Pediatr Blood Cancer 2021;68(11):e29275. DOI: 10.1002/pbc.29275
15. Chan T.S.Y., Gill H., Hwang Y.Y. et al. Breakthrough invasive fungal diseases during echinocandin treatment in high-risk hospitalized hematologic patients. Ann Hematol 2014;93(3):493–8. DOI: 10.1007/s00277-013-1882-2
16. Hertenstein B., Kern W.V., Schmeiser T. et al. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. Ann Hematol 1994;68(1):21–6. DOI: 10.1007/BF01695915
17. Lass-Flörl C., Gunsilius E., Gastl G. et al. Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. Ann Hematol 2003;82(9):565–9. DOI: 10.1007/s00277-003-0666-5.
18. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006;91(8):1068–75.

19. Wang S.S., Kotecha R.S., Bernard A. et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003–2013. Pediatr Blood Cancer 2019;66(10):e27915. DOI: 10.1002/pbc.27915
20. Hammond S.P., Marty F.M., Bryar J.M. et al. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. Am J Hematol 2010;85(9):695–9. DOI: 10.1002/ajh.21776
21. Mariette C., Tavernier E., Hocquet D. et al. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. Leuk Lymphoma 2017;58(3):586–93.
22. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H. et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. Mycoses 2011;54(5):454–9. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01881.x
23. Kurosawa M., Yonezumi M., Hashino S. et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol 2012;96(6): 748–57. DOI: 10.1007/s12185-012-1210-y
24. Montagna M.T., De Giglio O., Napoli C. et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance. Int J Mol Sci 2012;13(1):774–87. DOI: 10.3390/ijms13010774
25. Baytan B., Güneş A.M., Çelebi S., Günay Ü. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders. Turk J Haematol 2009;26(4):190–6.
26. Sun Y.Q., Xu L.P., Liu D.H. et al. The incidence and risk factors of invasive fungal infection after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation without *in vitro* T-cell depletion. Clin Microbiol Infect 2012;18(10):997–1003. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03697.x
27. 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
28. Черновецкий М.А., Кондаурова С.Д., Кульбицкая Т.Т. и др. Этиологическая структура грибов, выделенных из крови у детей с онкогематологической патологией. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2021;10(2):191–200.
Tchernovetski M.A., Kondaurava S.D., Kulbitskaya T.T. et al. Etiological structure of fungal pathogens isolated from blood in children with oncohematological pathology. Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe 2021;10(2):191–200. (In Russ.).
29. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Климко Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив 2012;84(7):50–7.
Popova M.O., Zubarovskaia L.S., Klimko N.N. et al. Invasive mycoses during hematopoietic stem cell transplantation. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive 2012;84(7):50–7. (In Russ.).
30. Lien M.Y., Chou C.H., Lin C.C. et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. PLoS One 2018;13(6):e0197851. DOI: 10.1371/journal.pone.0197851
31. Barreto J.N., Beach C.L., Wolf R.C. et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. Am J Hematol 2013;88(4):283–8. DOI: 10.1002/ajh.23388
32. 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
33. Кондаурова С.Л., Панасюк Ю.В., Алейникова О.В. Эпидемиология возбудителей грибковых инфекций у онкогематологических пациентов Центра детской онкологии, гематологиии иммунологии. Клиническая инфектология и паразитология 2018;7(1):39–53.
Kondaurova S.L., Panasyuk Yu.V., Aleynikova O.V. Epidemiology of fungal infections pathogens in oncohematological patients of the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Klinicheskaya infectologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology 2018;7(1):39–53. (In Russ.).
34. Hsu L.Y., Lee D.G., Yeh S.P. et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: a prospective observational study. Clin Microbiol Infect 2015;21(6):594.e7–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.019
35. Клясова Г.А., Охмат В.А., Капорская Т.С. и др. Подходы к назначению противогрибковых препаратов в реальной клинической практике у взрослых больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в России: результаты многоцентрового исследования RIFI. Успехи медицинской микологии 2017;17:310–2.
Klyasova G.A., Okhmat V.A., Kaporskaya T.S. et al. Approaches to prescribing antifungal drugs in real clinical practice in adult patients with acute myeloid leukemia (AML) in Russia: results of the multicenter RIFI study. Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology 2017;17:310–2. (In Russ.).
36. Czyżewski K., Styczyński J., Giebel S. et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. Ann Hematol 2019;98(9):2197–211. DOI: 10.1007/s00277-019-03755-2
37. Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szmydki-Baran A. et al. Infectious complications in children treated for hodgkin and non-hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. Leuk Lymphoma 2019;60(1):124–32. DOI: 10.1080/10428194.2018.1466293
38. Santolaya M.E., Alvarez A.M., Acuña M. et al. Efficacy of pre-emptive *versus* empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. J Antimicrob Chemother 2018;73(10):2860–6. DOI: 10.1093/jac/dky244
39. Choi J.K., Cho S.Y., Yoon S.S. et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea: results of "RISK" study. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(10):1773–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.012
40. Czyżewski K., Gałązka P., Frączkiewicz J. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: impact of national programme of antifungal prophylaxis. Mycoses 2019;62(11):990–8. DOI: 10.1111/myc.12990 P. 990998
41. Kim G.Y.G., Burns J., Freyer C.W. et al. Risk of invasive fungal infections in patients with high-risk MDS and AML receiving hypomethylating agents. Am J Hematol 2020;95(7):792–8. DOI: 10.1002/ajh.25808
42. Fracchiolla N.S., Sciumè M., Orofino N. et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: results from a single-centre study. PLoS One 2019;14(5):e0216715. DOI: 10.1371/journal.pone.0216715
43. Nucci F., Nouér S.A., Capone D., Nucci M. Invasive mould disease in haematologic patients: comparison between fusariosis and aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2018;24(10):1105.e1–4. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.006
44. Das A., Oberoi S., Trehan A. et al. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia in the nontransplant setting: 8 years' experience from a tertiary care center in North India. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40(6):462–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001027
45. Lee H., Cho S.Y., Lee D.G. et al. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-*Aspergillus* mould infections in patients with haematologic diseases: a single-centre 7-year cohort study. Mycoses 2020;63(3):257–4. DOI: 10.1111/myc.13038
46. Valentine J.C., Morrissey C.O., Tacey M.A. et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005–2016. BMC Infect Dis 2019;19(1):274. DOI: 10.1186/s12879-019-3901-y

47. 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
48. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A. et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. Blood 2003;102(3):827–33. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0456
49. Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. Clin Infect Dis 2008;47(8):1041–50. DOI: 10.1086/591969
50. Puerta-Alcalde P., Garcia-Vidal C. Changing epidemiology of invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Fungi (Basel) 2021;7(10):848. DOI: 10.3390/jof7100848
51. Pagano L., Caira 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
52. 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;48(3):265–73. DOI: 10.1086/595846

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам Medical Adviser's Group (http://mdwrt.com) за помощь в сборе, статистической обработке материала, написании рукописи.
Acknowledgment. The authors express thanks to the staff of the Medical Adviser's Group (http://mdwrt.com) for their help in data collection and statistical analysis, and article writing.

Вклад авторов
М.О. Попова, Ю.А. Рогачева: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.
Authors' contributions
M.O. Popova, Yu.A. Rogacheva: research design development, analysis of literature data on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.О. Попова / M.O. Popova: https://orcid.org/0000-0001-8536-5495
Ю.А. Рогачева / Yu.A. Rogacheva: https://orcid.org/0000-0001-8270-4535

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

Финансирование. Помощь в сборе и статистической обработке материала, а также в подготовке рукописи выполнена группой MAG (Medical Adviser's Group, http://mdwrt.com) при финансовой поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».
Funding. Assistance in data collection and statistical analysis, as well as in article writing, was provided by the MAG group (Medical Adviser's Group, http://mdwrt.com) with the financial support of Gilead Science Russia LLC.

Статья поступила: 13.11.2022. **Принята к публикации:** 10.01.2023.
Article submitted: 13.11.2022. **Accepted for publication:** 10.01.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125

CC BY 4.0

Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, О.А. Игнатенко, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов

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

Контакты: Кристина Игоревна Утешева *kristinautesheva0@gmail.com*

Иммунотерапия представляет собой перспективный метод лечения онкологических заболеваний. Одними из мишеней противоопухолевых иммунных препаратов являются рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд, способствующие реактивации Т-клеток, которые реализуют свою цитотоксическую функцию против опухоли. Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек показана при лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого. Спектр побочных эффектов противоопухолевых иммунных препаратов отличается от классических, наблюдаемых при лечении цитостатиками. Иммуноопосредованные нежелательные явления могут отмечаться сразу в нескольких органах, включая кожу, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и нервную системы, легкие. Пневмонит является потенциально опасным для жизни осложнением и зачастую требует незамедлительного назначения кортикостероидов.

В настоящей статье представлен случай лечения пациента с рецидивом лимфомы Беркитта с применением ниволумаба и схемы R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид этопозид, карбоплатин). Проведенная терапия оказалась эффективной, но осложнилась иммуноопосредованным пневмонитом. Назначение кортикостероидов позволило купировать данное осложнение и завершить противоопухолевое лечение. При последующих введениях ниволумаба нежелательные эффекты отсутствовали.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, ниволумаб, ингибитор иммунных контрольных точек, химиотерапия, пневмонит, осложнение

Для цитирования: Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. Онкогематология 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125

A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, O.A. Ignatenko, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov

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

Contacts: Kristina Igorevna Utesheva *kristinautesheva0@gmail.com*

Immunotherapy is a promising method in the treatment of cancer. PD-1 (programmed cell death protein 1) receptor and its ligand, which contribute to the reactivation of T-cells exerting their cytotoxic function against the tumor, are one of the targets of antitumor drugs. The effectiveness of immune checkpoint inhibitors has been demonstrated in the treatment of melanoma and non-small cell lung cancer. The spectrum of side effects of antitumor immune drugs differs from the classical ones observed in the cytostatics treatment. Immune-mediated adverse events can affect multiple organs, including skin, gastrointestinal tract, endocrine and nervous systems, and lungs. Pneumonitis is a potentially life-threatening complication and often requires immediate administration of corticosteroids.

This article presents the case of a patient with relapsed Burkitt lymphoma treated with nivolumab and R-ICE (rituximab, ifosfamide etoposide, carboplatin) scheme. The therapy was effective, but complicated by immune-mediated pneumonitis. Corticosteroids administration resolved this complication and anti-cancer treatment was completed. The following nivolumab administrations were free of side effects.

Keywords: Burkitt lymphoma, nivolumab, immune checkpoint inhibitor, chemotherapy, pneumonitis, complication

For citation: Utesheva K.I., Valiev T.T., Ignatenko O.A. et al. A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):121–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125

Введение

Несмотря на высокие показатели многолетней общей выживаемости первичных больных неходжкинскими лимфомами, результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм представляют собой нерешенную проблему современной онкогематологии [1].

Предпринимаются попытки лечения рецидивов и рефрактерных форм В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием ритуксимаба, ибрутиниба, схемы ICE (ифосфамид этопозид, карбоплатин) и последующей аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), но терапевтические эффекты остаются неудовлетворительными. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах лимфомы Беркитта с применением аутоТГСК составляет 30–39,4 %, тогда как 8-летняя общая выживаемость – 29 % [2]. Для улучшения результатов лечения ведется поиск новых препаратов, и положительные противоопухолевые эффекты при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Беркитта описаны при использовании ниволумаба в комбинации с химиотерапией [3].

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом иммуноглобулина G4 (IgG4), направленным на белок программируемой клеточной гибели (programmed cell death-1, PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных $CD4^+$-Т-клеток. Опухолевые клетки экспрессируют лиганд PD-1 (PD-L1), в результате чего происходит инактивация Т-клеток при связывании с PD-L1 и, таким образом, предотвращается разрушение злокачественных клеток и подавляется противоопухолевый иммунный ответ.

В основе активации Т-клеточного иммунного ответа лежит специфическое взаимодействие Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) и пептидным фрагментом антигена на мембране антигенпрезентирующей клетки. Для активации Т-клеточного иммунного ответа необходимы костимулирующие сигналы, такие как молекулы CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки и молекула CD28 на поверхности Т-лимфоцита. Одновременное взаимодействие TCR с комплексом MHC/пептид и CD80/86 с CD28 запускает в Т-лимфоците процессы активации, пролиферации и продукции цитокинов. Однако помимо костимулирующих существуют еще и ингибирующие сигналы, самые известные из которых – CTLA4 и PD-1. Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и таким образом снижает активность Т-лимфоцитов.

Рецептор PD-1 (CD279) относится к семейству CD28, экспрессируется на активированных Т-, В-лимфоцитах, моноцитах, NK-клетках. PD-1 часто обнаруживается на опухольинфильтрирующих клетках. PD-1 имеет 2 лиганда – PD-L1 (CD274; B7-H1) и PD-L2 (CD273; B7-DC) [4].

Ингибиторные лиганды PD-L1 и PD-L2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PD-L1 взаимодействует с 2 рецепторами – B7-1 и PD-1, экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках. Кроме этого, экспрессия PD-L1 была обнаружена у взрослых пациентов на клетках многих типов злокачественных опухолей, таких как меланома, почечно-клеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, лимфомы, лейкозы, а у детей – на клетках Березовского–Рид–Штернберга, глиобластомы и нейробластомы. PD-L2 имеет ограниченную экспрессию на активированных макрофагах и дендритных клетках и связывается главным образом с рецептором PD-1 [5–7].

H. Nishimura и соавт. в 1999 г. впервые в работе *in vivo* на животных моделях, дефицитных по PD-1, продемонстрировали, что PD-1 может выступать как блокатор иммунного ответа. В результате взаимодействия PD-1/PD-L1 происходит подавление активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также продукции ими цитокинов и хемокинов; индуцирование апоптоза $CD8^+$-Т-лимфоцитов, направленных против опухолевых клеток; дифференцировки $CD4^+$-Т-лимфоцитов в $Foxp3^+$-регуляторные Т-лимфоциты (Treg), участвующие в супрессии иммунного ответа. В результате взаимодействия PD-L1 на В-лимфоцитах и PD-1 на $CD4^+$-Т-лимфоцитах в зародышевом центре фолликула лимфатического узла происходит регуляция формирования В-клеток памяти. Было установлено, что при снижении экспрессии PD-1 популяция В-клеток памяти заметно снижается. Возможность с помощью PD-L1 ингибировать противоопухолевый иммунный ответ распространяется и на лимфатические узлы. PD-L1-экспрессирующие дендритные клетки мигрируют из опухоли в лимфатические узлы, где PD-L1 взаимодействует с рецепторами B7-1 (CD80) и PD-1 на Т-лимфоцитах, что ведет к инактивации последних [8, 9].

Следовательно, сигнальный путь PD-1 регулирует активность Т-лимфоцитов в тканях, в том числе в опухоли. При использовании противоопухолевых иммунных препаратов иммуноопосредованные нежелательные реакции являются результатом аутореактивного иммунного ответа в отношении здоровых тканей вследствие избыточной стимуляции иммунологической реактивности (гиперактивация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов). Органами-мишенями для аутоиммунного воспаления, вызванного применением ингибиторов иммунных контрольных точек, могут быть кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие и эндокринные железы. Кроме этого, описаны случаи поражения других органов и систем, при этом аутоиммунные процессы могут быть множественными и сопровождаться развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений. Профиль побочных эффектов для иммунотерапевтических препаратов

отличается от классических, наблюдаемых при лечении противоопухолевыми химиопрепаратами: менее выражена миелосупрессия, реже отмечается присоединение инфекционных осложнений, не характерно развитие мукозита. При использовании препаратов, направленных на подавление иммунных контрольных точек, отмечены пневмониты, перикардиты, проявления кожных иммунных реакций, в основе которых лежит широкий спектр иммуноопосредованных патофизиологических механизмов дизрегуляции иммунной системы, что приводит к неконтролируемой активации Т-клеток.

Активация противоопухолевых эффектов Т-клеток стала основой противоопухолевого действия препарата ниволумаб, который блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), что способствует сохранению Т-клеточной функции.

Приведем клинический случай развития иммунного пневмонита у пациента с рецидивом лимфомы Беркитта после комбинированного лечения с использованием ниволумаба.

Клинический случай

Пациент М., *7 лет, впервые заболел в 2019 г., когда родители заметили уплотнение в брюшной полости. При комплексном обследовании была заподозрена опухоль. Проведена биопсия опухолевого образования брюшной полости с морфоиммунологическим исследованием. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: лимфома Беркитта с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска.*

Больному была проведена терапия по протоколу B-NHL-BFM95 с ритуксимабом. После 2-го блока был достигнут полный противоопухолевый эффект. В течение 18 мес пациент находился в 1-й полной ремиссии по основному заболеванию.

При контрольном обследовании в октябре 2021 г. выявлено увеличение лимфатических узлов шеи. Выполнена биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями – констатирован рецидив заболевания. С учетом того что рецидив классифицирован как поздний, проведена терапия 1-й линии – достигнута 2-я полная ремиссия, которая была консолидирована аутоТГСК (28.02.2022).

Через 4 мес после проведения аутоТГСК (10.06.2022) при плановом обследовании в гемограмме отмечены лейкоцитоз до 31 × 10^9/л, уровень гемоглобина 101 г/л, тромбоцитопения до 117 × 10^9/л, бластные клетки 69 %. По данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга подтвержден 2-й рецидив лимфомы Беркитта.

С 15.06.2022 по жизненным показаниям начата попытка терапии 3-й линии – ниволумаб 1,8 мг/кг (1 раз в 2 нед) и блок ICE с ритуксимабом (R-ICE); на фоне профилактики синдрома острого лизиса опухоли – инфузионная терапия из расчета 3 л/м^2, аллопуринол 300 мг/м^2.

На следующий день после введения ниволумаба (16.06.2022) у пациента отмечался однократный эпизод повышения температуры тела до 38,2 °С с нарастающей одышкой. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости выявлено двустороннее полисегментарное специфическое поражение легочной ткани, не исключалось воспаление с интерстициальным отеком легких (рис. 1, 2).

С учетом КТ-картины, длительного стационарного анамнеза, иммуносупрессии с 16.06.2022 пациенту начата терапия меропенемом из расчета 60 мг/кг/сут в 3 приема в монорежиме. Понимая возможный иммунный компонент в клинико-рентгенологической картине интерстициального отека легких, с учетом введения ниволумаба было решено к терапии добавить дексаметазон 10 мг/м^2 (8 мг/сут в 2 приема). Несмотря на развившиеся осложнения, противоопухолевая терапия (R-ICE) была продолжена.

Рис. 1. *Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: а – перед введением ниволумаба; б – на следующий день после введения ниволумаба; в – после терапии дексаметазоном*

Fig. 1. *Chest computed tomography, axial view: а – before nivolumab administration; б – the day after nivolumab administration; в – after dexamethasone therapy*

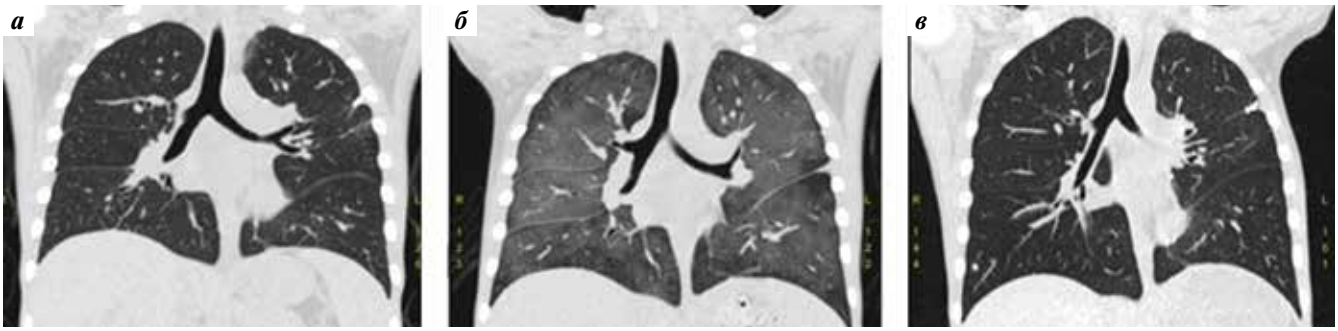

Рис. 2. *Компьютерная томография органов грудной клетки, фронтальный срез: а – перед введением ниволумаба; б – на следующий день после введения ниволумаба; в – после терапии дексаметазоном*
Fig. 2. *Chest computed tomography, frontal view: а – before nivolumab administration; б – the day after nivolumab administration; в – after dexamethasone therapy*

У пациента 17.06.2022 отмечено уменьшение одышки, 20.06.2022 при контрольной КТ – положительная динамика в виде повышения воздушности легочной ткани в обоих легких. Очаговые изменения в паренхиме легких не выявлены. Инфильтративные изменения в легких не определялись. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Газ, жидкость в плевральных полостях отсутствовали.

После проведенного курса химиотерапии по схеме R-ICE + ниволумаб по данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга признаков его поражения не выявлено. Следовательно, констатирована 3-я полная ремиссия лимфомы Беркитта.

С 28.07.2022 по 05.08.2022 пациент получил 2-й курс противоопухолевой терапии по схеме R-ICE + ниволумаб. После последующих введений ниволумаба нежелательных реакций не зафиксировано.

Обсуждение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются возможным вариантом лечения рецидивов и рефрактерных неходжкинских лимфом. Представленный клинический случай подтверждает возможность достижения полной ремиссии при рецидиве лимфомы Беркитта с использованием схемы ICE в комбинации с ритуксимабом и ниволумабом.

В мировой литературе при лечении меланомы, почечно-клеточного рака и немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1 общая частота иммуноопосредованного пневмонита составляет 2,7 % для монотерапии и 6,6 % для комбинированной терапии [10]. При метаанализе клинических исследований, включивших 18 715 взрослых пациентов, которые получали ингибиторы PD-1 или PD-L1, частота иммуноопосредованных пневмонитов составила 2,79 % [11]. При этом развитие пневмонитов значительно чаще отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого по сравнению с пациентами с меланомой. Более высокая частота пневмонитов встречается среди пациентов с сопутствующими заболеваниями легких, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз и др. В условиях сопутствующей легочной патологии ранняя диагностика пневмонита является сложной задачей, так как его симптомы неспецифичны и могут быть схожи с проявлениями других заболеваний [12].

Продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета до возникновения пневмонита варьирует, как правило, от нескольких дней до 1 года со средним значением 3 мес [13]. Особенностью нашего случая явилось то, что иммуноопосредованный пневмонит развился через 24 ч после первого введения ниволумаба.

Специфические клинические, КТ-признаки и серологические маркеры иммуноопосредованного пневмонита отсутствуют. Иногда сложно полностью исключить инфекционные осложнения, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому клиницистам необходимо уделять больше внимания этому редкому, но серьезному иммуноопосредованному нежелательному явлению при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек.

Заключение

По сравнению с классической цитостатической химиотерапией иммунотерапия связана с более низкими рисками возникновения жизнеугрожающих нежелательных явлений. Ингибиторы иммунных контрольных точек могут быть единственным вариантом лечения у пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии или назначаться в сочетании с известными режимами химиотерапии.

Таким образом, понимая возможность развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также наличие у больных сопутствующей легочной патологии врачам следует принимать во внимание возникновение пневмонита при проведении противоопухолевой иммунной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–42. Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment expirience. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky 2020;99(4):35–42. (In Russ.).
2. Moleti M.L., Testi A.M., Foa R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas. Br J Hematol 2020;189(5):826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
3. Polaskova K., Merta T., Martincekova A. et al. Comprehensive molecutar profiling for relapsed/refractory pediatric Burkitt lymphomas – retrospective analysis of three real-life clinical cases – addressing issues on randomization and customization at the bedside. Front Oncol 2020;9:1531. DOI: 10.3389/fonc.2019.01531
4. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. Онкопедиатрия 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684
   Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2017;4(1):49–55. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684
5. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y. et al. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. Pediatr Blood Cancer 2015;62(4):571–6. DOI: 10.1002/pbc.25359
6. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24(2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009
7. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol 2007;19(7):813–24. DOI: 10.1093/intimm/dxm057
8. Nishimura H., Nose M., Hiai H. et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the *PD-1* gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity 1999;11(2): 141–51. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8
9. Good-Jacobson K.L., Szumilas C.G., Chen L. et al. PD-1 regulates germinal center B-cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. Nat Immunol 2010;11(6):535–42. DOI: 10.1038/ni.1877
10. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Hatabu H. et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2016;2(12):1607–16. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2453
11. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2019;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393
12. Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. Медицинский совет 2020;(9):258–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264
    Denisova E.S., Ardzinba M.S., Laktionov K.K. et al. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2020;(9): 258–64. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264
13. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [published correction appears in J Clin Oncol 2017;35(22):2590]. J Clin Oncol 2017;35(7):709–17. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005

Вклад авторов
К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, О.А. Игнатенко, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.
Authors' contributions
K.I. Utesheva, T.T. Valiev, O.A. Ignatenko, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov: article concept development, review of publications of the article topic, provision of research materials, analysis of the research results, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.И. Утешева / K.I. Utesheva: https://orcid.org/0000-0002-1268-2171
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: https://orcid.org/0000-0002-3005-2085
К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: https://orcid.org/0000-0002-2945-284X

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

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 10.11.2022. **Принята к публикации:** 28.12.2022.
Article submitted: 10.11.2022. **Accepted for publication:** 28.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-126-131

CC BY 4.0

Новые лекарственные формы колониестимулирующих факторов в онкогематологии

Т.Т. Валиев[1, 2], Р.Р. Фатхуллин[1], Ю.Е. Рябухина[3], П.А. Зейналова[2, 3]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
[3]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев *timurvaliev@mail.ru*

Применение колониестимулирующих факторов стало самостоятельным направлением в комплексной сопроводительной терапии опухолевых заболеваний системы крови. Благодаря использованию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) стало возможным сократить период нейтропении, обеспечить оптимальный тайминг терапии, уменьшить частоту инфекционных осложнений. Разработка и активное использование новой формы Г-КСФ – пэгфилграстима – достоверно не уменьшили длительность нейтропении, но позволили уменьшить кратность введения препарата, время пребывания больного в стационаре и снизить вероятность «неэффективной» мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.
В настоящей статье приведены результаты современных исследований по преимуществам пегилированной формы Г-КСФ по сравнению с Г-КСФ, представлен алгоритм действий врача при оценке риска фебрильной нейтропении, освещены вопросы назначения препаратов Г-КСФ при лечении опухолевых заболеваний системы крови.

Ключевые слова: лейкоз, лимфома, сопроводительная терапия, колониестимулирующий фактор, пэгфилграстим

Для цитирования: Валиев Т.Т., Фатхуллин Р.Р., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Новые лекарственные формы колониестимулирующих факторов в онкогематологии. Онкогематология 2023;18(1):126–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-126-131

New drug formulations of colony-stimulating factors in oncohematology

T.T. Valiev[1, 2], R.R. Fatkhullin[1], Yu.E. Ryabukhina[3], P.A. Zeynalova[2, 3]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;
[3]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev *timurvaliev@mail.ru*

The use of colony-stimulating factors became an autonomous approach in complex supportive care of blood tumors. By indications of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) it is possible to reduce of neutropenic period, perform an optimal timing of therapy, decrease a number of infection complications. The development and active use of a new G-CSF drug formulation – pegfilgrastim do not decrease the duration of neutropenic period significantly, but reduced the frequency of drug administration, period of hospitalization and a probability of "ineffective" hematopoietic stem cell mobilization.
In the current issue it is presented the results of modern studies, which demonstrate advantages of PEG-G-CSF in contrast to G-CSF, algorithm for febrile neutropenia risk assessment, the questions for G-CSF administrations in patients with blood tumors.

Keywords: leukemia, lymphoma, supportive care, colony-stimulating factor, pegfilgrastim

For citation: Valiev T.T., Fatkhullin R.R., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. New drug formulations of colony-stimulating factors in oncohematology. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):126–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-126-131

Современные достижения в лечении опухолевых заболеваний системы крови оказались возможны благодаря не только улучшению диагностики, интенсификации химиотерапии, применению таргетных и клеточных технологий, но и совершенствованию подходов к сопроводительной терапии. Подобная тактика противоопухолевого и сопроводительного лечения позволила получить 5-летнюю общую выживаемость у взрослых больных лимфомой Беркитта 73–88 %, а у детей – 95,7 % [1–3]. При остром лимфобластном лейкозе показатели многолетней общей выживаемости у взрослых и детей составляют 54 и 90,4 % соответственно [4, 5].

Основу современного противоопухолевого лечения составляет химиотерапия, которая вызывает дополнительную иммуносупрессию у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с уже существующим иммунодефицитом. Одним из тяжелых осложнений, возникающих в период миело- и иммуносупрессии, является фебрильная нейтропения (ФН) – состояние, угрожающее жизни пациента, особенно в постцитостатическом периоде при лечении пациентов онкогематологического профиля.

Фебрильная нейтропения может быть единственным признаком течения тяжелых инфекционных осложнений при постцитостатической аплазии кроветворения.

Для ФН характерны:

- вираж лихорадки до 38,0 °С, сохраняющийся в течение часа и более либо отмеченный дважды в течение 12-часового временного интервала;
- количество гранулоцитов крови $<0,5 \times 10^9$/л или $1,0 \times 10^9$/л с ожидаемым снижением $<0,5 \times 10^9$/л в течение 48 ч.

При лечении ФН необходимо проведение терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, обязательна антибактериальная и антимикотическая терапия препаратами широкого спектра. При получении микробиологического подтверждения возбудителя, определении его чувствительности к противомикробным препаратам назначают этиотропную терапию. Профилактика ФН с применением Г-КСФ включена в схемы химиотерапии ряда онкогематологических заболеваний – лимфомы Ходжкина (схема BEACOPP-14 предполагает стимуляцию гемопоэза Г-КСФ или его пегилированной формой (ПЕГ-Г-КСФ) по завершении введения химиопрепаратов, что позволяет снизить риск инфекционных осложнений и обеспечивает соблюдение тайминга лечения), неходжкинских лимфом (схемы CHOP или высокоинтенсивные блоки химиотерапии), рецидивов острого лейкоза (схема FLAG) [6]. Алгоритм действий при назначении Г-КСФ представлен на рис. 1.

Более 75 % курсов интенсивной химиотерапии, используемых в лечении опухолевых заболеваний системы крови, сопровождаются развитием ФН и предполагают применение Г-КСФ. Схемы химиотерапии для лечения гемобластозов, сопровождающиеся риском ФН >20 %:

- CHOP-14:
  - циклофосфамид 750 мг/м^2 (в 1-й день);
  - доксорубицин 50 мг/м^2 (в 1-й день);
  - преднизолон 40 мг/м^2 или 100 мг внутрь с 1-го по 5-й день;
  - интервал 14 дней.
- Схема ICE:
  - ифосфамид 5 г/м^2, инфузия 24 ч (со 2-го дня);
  - уромитексан 5 г/м^2, инфузия 24 ч (со 2-го дня);
  - карбоплатин 500 мг/м^2, не более 800 мг (во 2-й день);
  - этопозид 100 мг/м^2 (в 1–3-й дни).
- Схема R-ICE:
  - ритуксимаб 375 мг/м^2 (в 1-й день);
  - ифосфамид 5 г/м^2, инфузия 24 ч (с 4-го дня);
  - уромитексан 5 г/м^2, инфузия 24 ч (с 4-го дня);
  - карбоплатин 500 мг/м^2, не более 800 мг (на 4-й день);
  - этопозид 100 мг/м^2 (с 3-го по 5-й день).
- Схема DHAP:
  - дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно (с 1-го по 4-й день);
  - цисплатин 100 мг/м^2 (в 1-й день);
  - цитарабин 2000 мг/м^2 каждые 12 ч (во 2-й день) [7].
- Схемы блоковой терапии неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток, применяемые у детей и адаптированные для взрослых пациентов, а также блоковая терапия острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска [8, 9].

Дополнительными факторами риска ФН служат тромбоцитопения, наличие центрального венозного катетера (особенно длительно функционирующего), продолжительность и степень выраженности нейтропении при предыдущих курсах лечения, анамнестические указания на инфекционные осложнения при проведении предшествовавших курсов химиотерапии. Возможно, эти данные, наряду с результатами фармакогеномных исследований, помогут более точно прогнозировать развитие токсических осложнений химиотерапии, в том числе ФН [10, 11].

Одним из первых препаратов группы Г-КСФ стал филграстим, который стимулирует продукцию предшественников нейтрофилов, усиливает функцию зрелых нейтрофилов и облегчает течение нейтропении и ее осложнений. По своей структуре Г-КСФ представляет 174-аминокислотный гликопротеид массой 19,6 кДа – это 4 антипараллельные левозакрученные α-спирали. Г-КСФ продуцируются моноцитами, макрофагами, астроцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Для производства лекарственных препаратов используется негликированный аналог Г-КСФ от *Escherichia coli*. Реализация биологических эффектов Г-КСФ происходит за счет связывания его с рецептором – полипептидом, который кодируется на хромосоме 1, экспрессируется на поверхности практически всех клеток миелоидного ряда как миелобластов, так и дифференцированных нейтрофилов, а также на моноцитах,

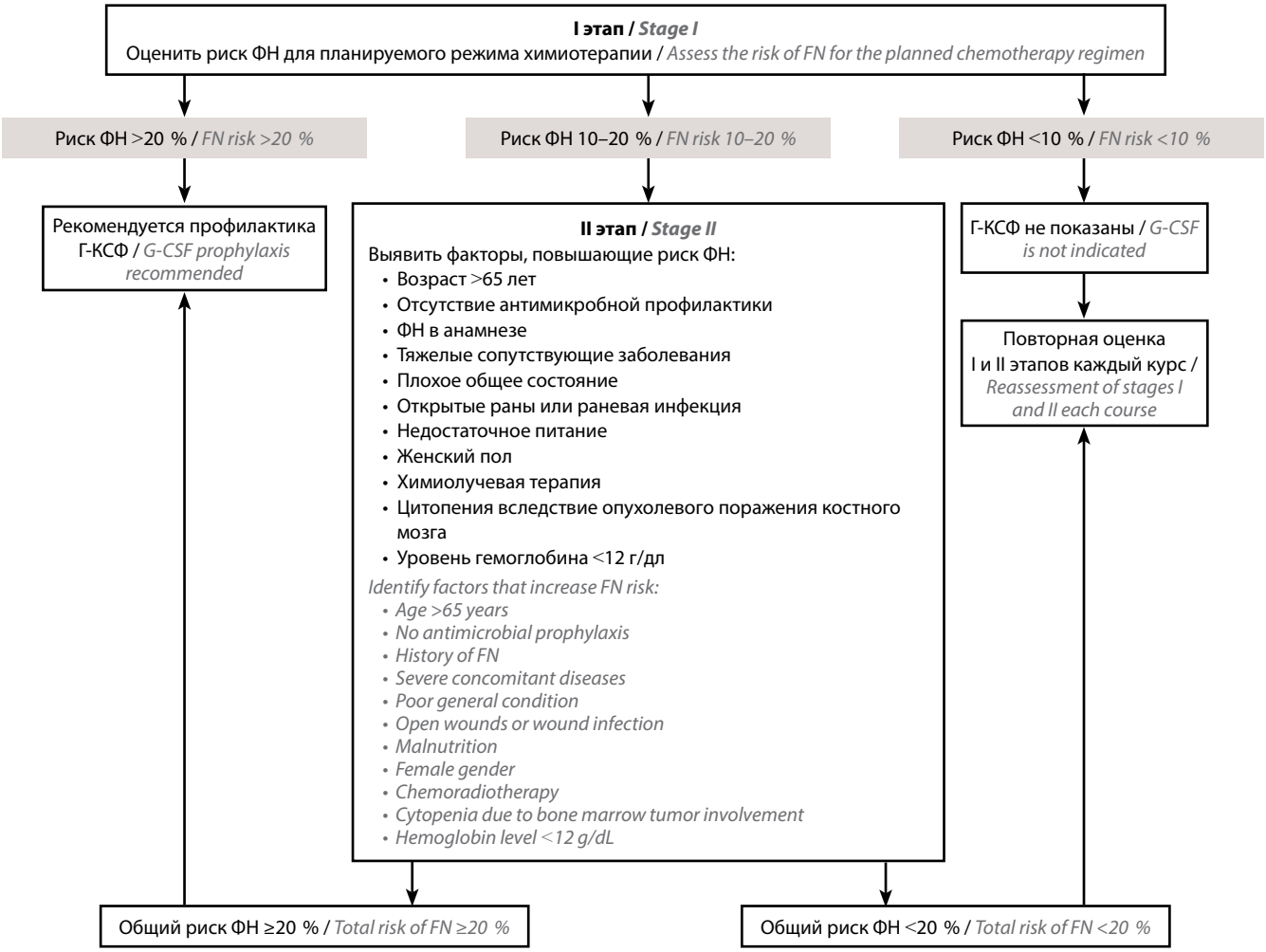

Рис. 1. *Алгоритм действий врача при определении показаний к назначению Г-КСФ. ФН – фебрильная нейтропения; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Воспроизведено из [7] с разрешения авторов*

Fig. 1. *Algorithm for determining indications for G-CSF administration. FN – febrile neutropenia; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor. Reproduced from [7] with permission of the authors*

лимфоидных клетках, тромбоцитах, клетках эндотелия сосудов, клетках плаценты и, возможно, на нейронах и глиальных клетках. Важно отметить, что помимо стимуляции гранулоцитопоэза Г-КСФ активирует некоторые сигнальные пути: Jak-STAT, Raf-MAP и PI-3 [12].

Наиболее часто возникают показания к применению Г-КСФ при лечении неходжкинских лимфом – 70,2 %, реже при других злокачественных новообразованиях: раке молочной железы (55 %), раке легкого (54,9 %), предстательной железы (32 %), колоректальном раке (32,8 %). В ходе использования Г-КСФ происходит сокращение периода нейтропении, уменьшается частота инфекционных осложнений, повышается вероятность соблюдения тайминга в терапии [13]. Еще одним показанием для использования Г-КСФ служит мобилизация стволовых клеток крови (максимальная их концентрация отмечается на 4–5-й день введения Г-КСФ).

Следует помнить, что препараты Г-КСФ вводят не ранее чем через 24 ч после цитостатиков и не позднее чем за 48 ч до химиотерапии, поскольку при назначении непосредственно до или сразу после химиотерапии повышается риск развития глубокой нейтро- и тромбоцитопении. Так, при назначении филграстима через 24–48 ч после высокодозного циклофосфамида ФН развилась у 16 % пациентов и длительность госпитализации составила 11,5 дня. В случае, когда филграстим назначали через 96 ч после окончания химиотерапии, частота ФН составила 66 % и продолжительность госпитализации – 15,5 дня. Следовательно, назначение Г-КСФ более чем через 48–72 ч после последней дозы цитостатиков приводит к нарастанию фебрильных эпизодов, усилению антибактериальной терапии и значительно повышает длительность госпитализации [14].

Для уменьшения кратности введения филграстима и повышения эффективности была проведена модификация препарата за счет включения его в полиэтиленгликолевую оболочку, что привело к получению новой молекулы под названием «пэгфилграстим». ПЕГ-Г-КСФ как в экспериментальных работах, так и в исследовании у здоровых добровольцев снижает почечный клиренс и увеличивает период полувыведения

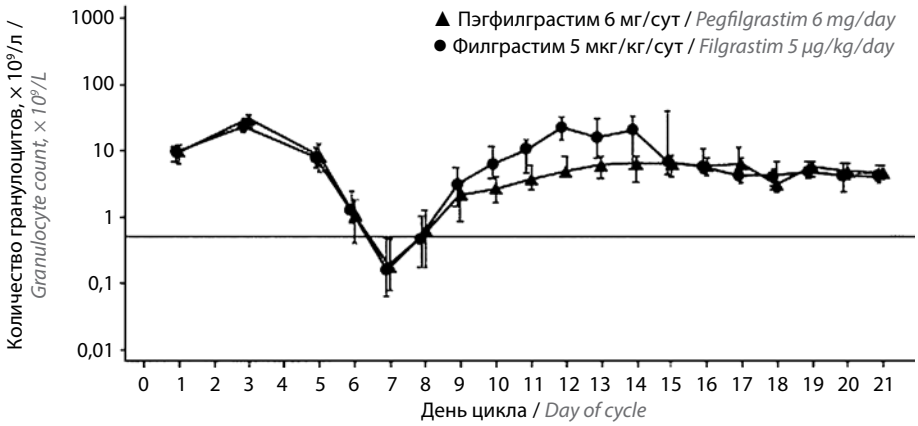

Рис. 2. *Медиана абсолютного числа нейтрофилов в дни цикла химиотерапии*
Fig. 2. *Median absolute neutrophil count on days of chemotherapy cycle*

Дозы, пути введения и побочные эффекты основных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
Doses, routes of administration and adverse effects of the main granulocyte colony stimulating factor preparations

Препарат Drug	Доза, способ введения Dose, route of administration	Сроки введения Timing of administration	Побочные эффекты Adverse effects
Филграстим Filgrastim	0,5 млн ЕД/кг (5 мкг/кг) подкожно или внутривенно капельно в течение 30 мин 1 раз в сутки 0.5 million U/kg (5 μg/kg) subcutaneously or intravenously over 30 minutes once a day	Через 24 ч после ПХТ; после аутологичной ТГСК на 5–7-е сутки от дня трансплантации 24 hours after PCT; after autologous HSCT on days 5–7 from the day of transplantation	Миалгия, оссалгия, преходящая гипотензия, повышение уровней ЛДГ, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, лейкоцитоз Myalgia, ossalgia, transient hypotension, increased LDH, alkaline phosphatase, uric acid levels, leukocytosis
Леноградстим Lenograstim	19,2 млн МЕ/м² (150 мкг/м²) = 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки 19.2 million IU/m² (150 μg/m²) = 5 μg/kg subcutaneously once a day	Через 24 ч после ПХТ; также можно использовать после ТГСК 24 hours after PCT; can also be used after HSCT	Миалгия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, местная реакция Myalgia, leukocytosis, thrombocytopenia, local reaction
Пэгфилграстим Pegfilgrastim	6 мг (без учета массы тела) подкожно 1 раз в сутки (при массе тела <45 кг доза 100 мкг/кг) 6 mg (regardless of body weight) subcutaneously 1 time per day (with a body weight of <45 kg, the dose is 100 μg/kg)	На 2-е сутки после ПХТ (через 24–72 ч, но не позднее 14-х суток), с повторением после каждого 21- или 28-дневного цикла химиотерапии. Интервал не менее 14 дней! On the 2nd day after PCT (in 24–72 hours, but no later than 14 days), with repeated administration after each 21- or 28-days chemotherapy cycle. Interval of at least 14 days!	Лейкоцитоз с появлением незрелых форм в периферической крови, обострение дерматологических заболеваний, пиодермия, миалгия, оссалгия, спленомегалия, повышение уровня ЛДГ, респираторный дистресс-синдром Leukocytosis with the appearance of immature forms in the peripheral blood, exacerbation of dermatological diseases, pyoderma, myalgia, ossalgia, splenomegaly, increased LDH levels, respiratory distress syndrome

Примечание. *ПХТ – полихимиотерапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.*
Note. *PCT – polychemotherapy; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; LDH – lactate dehydrogenase.*

препарата по сравнению с филграстимом, тем самым сохраняя продолжительность фармакологического эффекта [15]. Новые свойства ПЕГ-Г-КСФ стали возможны за счет увеличения гидродинамического объема и размера молекулы в 5–10 раз, а также защиты молекулы лекарственного препарата от немедленного протеолиза и распознавания клетками иммунной системы. По своей эффективности 1 введение ПЕГ-Г-КСФ заменяет 11 введений Г-КСФ [16, 17].

Тем не менее результаты III фазы рандомизированного слепого многоцентрового исследования, в котором сравнивали эффективность пэгфилграстима и филграстима по длительности периода нейтропении, показали, что продолжительность нейтропении была одинаковой в обеих группах (рис. 2).

Частота нейтропении IV степени при 1–4-м циклах химиотерапии лимфом в группе пэгфилграстима составила 84, 57, 56 и 51 % по сравнению с 83, 54, 53

и 49 % в группе пациентов, получавших филграстим, соответственно. Средняя продолжительность нейтропении IV степени была одинаковой в обеих анализируемых группах [18]. В соответствии с результатами рандомизированных исследований проведение профилактики ФН препаратами Г-КСФ позволяет сократить сроки госпитализации пациентов и/или провести некоторые из этапов терапии амбулаторно [19]. Дозы препаратов Г-КСФ, используемые для профилактики ФН, приведены в таблице.

При исследовании риска развития ФН в зависимости от используемого препарата Г-КСФ выявилось, что наиболее низким оказался относительный риск ФН в случае применения пэгфилграстима – 0,30 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,65), в группе филграстима данный показатель составил 0,57 (95 % ДИ 0,48–0,69) и ленограстима – 0,62 (95 % ДИ 0,44–0,88). При анализе фармакоэкономической составляющей при использовании ПЕГ-Г-КСФ оказалось, что затраты на лечение ниже по сравнению с Г-КСФ, применяемым в профилактике ФН. Так, относительный риск развития ФН при профилактическом применении пэгфилграстима оказался в 2 раза ниже, чем в случае использования филграстима, а риск госпитализации – на 33 % ниже [20].

Не менее важное показание для назначения Г-КСФ – мобилизация стволовых клеток крови в целях последующей трансплантации. С учетом объема предшествовавшего лечения от 8 до 27 % пациентов детского возраста являются «плохими мобилизаторами», это означает, что возможность получения стволовых клеток в количестве >2 × 10^6 $CD34^+$-клеток/кг недостижима. На 54-м конгрессе Международного общества детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP), проходившем с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Барселоне, C. Hochheuser и соавт. были приведены результаты исследования, показавшие достоверно более высокое среднее значение периферических стволовых клеток при мобилизации с применением пэгфилграстима по сравнению с филграстимом: 9,08 и 3,66 × 10^6 клеток/кг соответственно (p <0,001). Однако на сроки восстановления тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения после проведенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток форма Г-КСФ не влияла.

Таким образом, профилактика и лечение ФН препаратами Г-КСФ позволяют эффективно восстанавливать гранулоцитопоэз при проведении курсов химиотерапии в рамках программного лечения опухолевых заболеваний системы крови. Соблюдение тайминга между курсами химиотерапии, сокращение числа дней госпитализации, низкая степень выраженности инфекционных осложнений – важные преимущества противоопухолевого лечения с включением Г-КСФ. Разработка и активное применение ПЕГ-Г-КСФ позволили уменьшить кратность введения препаратов Г-КСФ, снизить относительный риск развития ФН при проведении химиотерапии, а использование ПЕГ-Г-КСФ при мобилизации стволовых клеток крови достоверно снизило число «неэффективных» мобилизаций. Дальнейшее накопление клинического опыта по применению новых форм Г-КСФ (ПЕГ-Г-КСФ) позволит дополнить существующие факторы риска развития ФН, провести анализ спектра инфекционных осложнений, частоты нежелательных и побочных эффектов при использовании ПЕГ-Г-КСФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caetano Dos Santos F.L., Michalek I.M., Wojciechowska U. et al. Improved survival of Burkitt lymphoma/leukemia patients: observations from Poland, 1999–2020. Ann Hematol 2022;101(5):1059–65. DOI: 10.1007/s00277-022-04758-2
2. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11.
Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short intensive protocol BL-M-04 for therapy of Burkitt lymphoma in adults: intermediate results. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2006;51(6):3–11. (In Russ.).
3. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Результаты лечения лимфомы Беркитта у детей. Гематология и трансфузиология 2012;57(S3):34.
Valiev T.T., Morozova O.V., Popa A.V., Mentkevich G.L. Treatment outcomes for Burkitt's lymphoma in children. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2012;57(S3):34. (In Russ.).
4. Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В. и др. 10-летний рубеж: долгосрочные показатели выживаемости больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколу ОЛЛ-2009 (результаты Российской исследовательской группы по изучению острых лимфобластных лейкозов). Гематология и трансфузиология 2020;65(Suppl. 1):58.
Akhmerzaeva Z.Kh., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V. et al. 10-year milestone: long-term survival rates in patients with acute Ph-negative lymphoblastic leukemia according to the ALL-2009 protocol (results of the Russian research group on acute lymphoblastic leukemia study). Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(Suppl. 1):58. (In Russ.).
5. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
6. Engert A., Bredenfeld H., Döhner H. et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. Haematologica 2006;91(4):546–9.
7. Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б. и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих

факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2015;(4, спецвыпуск):342–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
Snegovoy A.V., Kagoniya L.M., Kononenko I.B. et al. Practical recommendations for colony-stimulating factors administration to prevent febrile neutropenia development in cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2015;(4, special issue):342–9. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
8. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив 2015;87(7):4–14. DOI: 10.17116/terarkh20158774-14
Bariakh E.A., Tiurina N.G., Vorob'ev V.I. et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive 2015;87(7):4–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158774-14
9. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2022;15(2):119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(2):119–29. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
10. Lee Y.M., Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Pract 2013;19(6):557–76. DOI: 10.1111/ijn.12099
11. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
12. Tsukamoto T., Sogo T., Ueyama T. et al. Chimeric G-CSF receptor-mediated STAT3 activation contributes to efficient induction of cardiomyocytes from mouse induced pluripotent stem cells. Biotechnol J 2020;15(2):e1900052. DOI: 10.1002/biot.201900052
13. Бабичева Л.Г., Подвязников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(3): 72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82
Babicheva L.G., Podvyaznikov S.O. Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(3): 72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82
14. Koumakis G., Vassilomanolakis M., Barbounis V. et al. Optimal timing (Preemptive *versus* supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. Oncology 1999;56(1):28–35. DOI: 10.1159/000011926
15. Molineux G., Kinstler O., Briddell B. et al. A new form of filgrastim with sustained duration *in vivo* and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. Exp Hematol 1999;27(12):1724–34. DOI: 10.1016/s0301-472x(99)00112-5
16. Fishburn C.S. The pharmacology of PEGylation: balancing PG with PK to generate novel therapeutics. J Pharm Sci 2008;97(10):4167–83. DOI: 10.1002/jps.21278
17. Pasut G., Veronese F.M. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. J Control Release 2012;161(2):461–72. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.037
18. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim *versus* daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14(1):29–35. DOI: 10.1093/annonc/mdg019
19. Kubo K., Miyazaki Y., Murayama T. et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim *versus* filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. Br J Haematol 2016;174(4):563–70. DOI: 10.1111/bjh.14088
20. Рудакова А.В., Толкачева Д.Г., Гаврилова О.Н., Ваганов А.С. Эффективность затрат на эмпэгфилграстим при профилактике тяжелой нейтропении у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы. Современная онкология 2016;18(2):48–51.
Rudakova A.V., Tolkacheva D.G., Gavrilova O.N., Vaganov A.S. Cost-effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) for the prevention of severe neutropenia in patients with malignant neoplasm of female breast. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2016;18(2):48–51. (In Russ.).

Вклад авторов
Т.Т. Валиев, Р.Р. Фатхуллин, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.
Authors' contributions
T.T. Valiev, R.R. Fatkhullin, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
Р.Р. Фатхуллин / R.R. Fatkhullin: https://orcid.org/0000-0001-5988-8428
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: https://orcid.org/0000-0001-8443-8816
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X

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: 08.11.2022. **Принята к публикации:** 12.01.2023.
Article submitted: 08.11.2022. **Accepted for publication:** 12.01.2023.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2023 ТОМ 18 | ONCOHEMATOLOGY 1'2023 VOL. 18

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141

CC BY 4.0

Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей

Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных

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

Контакты: Эльмира Илгаровна Кольгаева *kolgaeva@inbox.ru*

С середины прошлого века медицинские сообщества во всем мире стали придавать большое значение изучению приверженности к лечению у пациентов с заболеваниями, которым свойственны длительная и комплексная терапия, множество осложнений и потенциально высокий риск смерти. Соблюдение режима лечения является единственным и наиболее важным поддающимся изменению фактором, ставящим под угрозу результаты лечения. Низкая приверженность к лечению заболеваний остается всемирной проблемой независимо от расовых и социоэкономических особенностей регионов. В обзорной статье мы рассмотрели актуальность терминов, историю их возникновения, методы оценки приверженности, а также представили обзор исследований приверженности к терапии у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей.

Ключевые слова: приверженность к модификации образа жизни, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению, реципиент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: 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

Treatment adherence in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues

E.I. Kolgaeva, M.Yu. Drokov, D.E. Vybornykh

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

Contacts: El'mira Ilgarovna Kolgaeva *kolgaeva@inbox.ru*

Since the middle of the last century, medical communities around the world have begun to attach great importance to the study of adherence to treatment in patients with diseases characterized by long-term and complex therapy, many complications and a potentially high risk of death. Treatment adherence is the single most important modifiable factor compromising treatment outcomes. Poor adherence to treatment remains a worldwide problem regardless of the racial and socio-economic characteristics of the regions. In our review article, we reviewed the relevance of the terms, the history of their occurrence, methods of adherence assessing, and also presented a literary review of studies aimed at adherence to therapy in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues.

Keywords: adherence to lifestyle modification, adherence to drug therapy, adherence to medical care, recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kolgaeva E.I., Drokov M.Yu., Vybornykh D.E. Treatment adherence in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):132–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141

Историческое развитие медицины сформировало 4 модели взаимоотношений врача и пациента в зависимости от роли, которую принимает пациент в этой системе отношений. Наиболее популярная классификация, предложенная ведущим американским биоэтиком Робертом Витчем, была разработана в 70-е годы

XX века. Все модели Р. Витч разделил на 2 группы: патерналистские и непатерналистские, или модели сотрудничества. В патерналистских моделях пациент – простой исполнитель врачебного назначения, в то время как в непатерналистских – равный участник [1].

С середины XX века клиницисты стали обращать внимание на то, соблюдают ли пациенты врачебные назначения, так как неправильный прием препаратов отрицательно сказывался на результатах лечения. В 1976 г. американо-канадский врач Д. Сакетт ввел медицинский термин compliance, что по определению оксфордского словаря значит «податливость или подчинение правилам». Пациентов, которые соблюдали врачебные назначения, стали называть комплаентными [2].

При смене патерналистской модели взаимоотношений между врачом и пациентом на модель сотрудничества, появился новый термин – concordance (англ. – согласие), отражающий большую вовлеченность пациента в процесс лечения. Однако наиболее популярным термином, показывающим всю суть партнерского взаимоотношения между врачом и пациентом, стало понятие adherence (англ. – приверженность, следование правилам), заключающее в себе степень соблюдения врачебных рекомендаций [2].

Наконец, последний термин, который появился в целях характеристики продолжительности выполнения больным назначений врача, – persistence (англ. – упорство, настойчивость) [2].

В 2012 г. американскими врачами был создан The Cureatr Blog. Специалисты интернет-журнала помогают организациям здравоохранения, а также пациентам обеспечить правильный, эффективный и, самое главное, безопасный прием лекарств.

По данным обзора генерального директора журнала Ричарда Резника, термин compliance – лишь только акт приема лекарств в соответствии с предписаниями врача. Автор утверждает, что compliance – довольно узкое понятие.

Постоянный прием надлежащей дозы препарата в нужное время и в течение рекомендуемого периода включает adherence. Также этот термин отражает степень вовлеченности пациента, а не просто пассивное следование назначениям. Именно этот термин актуален в настоящее время в англоязычной литературе.

Понятие persistence зачастую используют как синоним adherence. Однако это неверно. Persistence – продолжительность времени, в течение которого пациент принимает препараты, временной интервал от начала до прекращения терапии, тогда как adherence – степень, которую можно выразить в процентах.

В русскоязычной медицинской литературе отсутствует такое разнообразие в терминологии, используют только 2 понятия – «комплаентность» и «приверженность к терапии», они являются тождественными.

Различия в терминах отображены в табл. 1.

Таблица 1. *Сравнение терминологии*

Table 1. *Comparison of terminology*

Определение Definition	Англоязычный термин English term	Русскоязычный термин Russian term
Податливость или пассивное следование рекомендациям Compliance or passive adherence to recommendations	Compliance	Нет термина-эквивалента No equivalent term
Согласие, отражающее большую вовлеченность пациента в процесс лечения Concordance reflecting the patient's greater involvement in the treatment process	Concordance	Нет термина-эквивалента No equivalent term
Приверженность, или степень, которую можно выразить в процентах Adherence or a degree that can be expressed as a percentage	Adherence	Приверженность к терапии, комплаентность
Настойчивость или продолжительность времени следования рекомендациям Persistence or length of time following recommendations	Persistence	Нет термина-эквивалента No equivalent term

По данным специального доклада Всемирной организации здравоохранения [3], приверженность к длительной терапии хронических заболеваний в развитых странах в 2003 г. в среднем составляла 50 %. В развивающихся странах этот показатель был еще ниже. Спустя 2 десятилетия после доклада вопросы приверженности не потеряли своей актуальности. Низкая приверженность к лечению заболеваний остается всемирной проблемой.

Соблюдение режима лечения может оказать гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое улучшение конкретных методов терапии. Низкий уровень приверженности к длительной терапии значительно уменьшает эффективность лечения, что делает эту проблему критической для здоровья населения с точки зрения как качества жизни, так и экономики здравоохранения [3].

В рамках обсуждения проблем приверженности члены Всемирной организации здравоохранения приняли определение, которым пользуются специалисты во всем мире. Приверженность к терапии (adherence) – степень, в которой поведение пациента соответствует согласованным рекомендациям от врача. Авторы подчеркнули, что пациенты должны быть активными партнерами медицинских работников в их терапии, а доверительное общение между врачом и пациентом является обязательным условием взаимодействия [3].

В 2017 г. российскими терапевтами разработан консенсус по количественной оценке приверженности

к терапии в клинической практике в отношении больных, требующих длительного или постоянного лечения [4]. В работе авторы обозначили ряд определений, характеризующих приверженность к лечению.

Приверженность к лечению – комплексная модель поведения пациента в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения относительно рекомендаций, полученных от врача касательно приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Здесь приверженность к лечению – интегральный показатель, который характеризует способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации лекарственной терапии, медицинского сопровождения, модификации образа жизни.

Приверженность к лекарственной терапии – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении приема препаратов на протяжении неопределенно долгого времени.

Приверженность к медицинскому сопровождению – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределенно долгого времени.

Приверженность к модификации образа жизни – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации режимов диеты и физических нагрузок и ограничения либо отказа от нежелательных привычек.

На протяжении нескольких десятилетий проводили многочисленные исследования того, как правильно измерять и количественно оценивать приверженность к терапии. Объективные методы включают учет оставшихся единиц лекарственных средств, мониторинг концентрации препаратов в биологических жидкостях, учет базы данных аптек и др. [5]. К субъективным методам относят стандартизированные анкеты, заполняемые пациентами [5]. На первый взгляд может показаться, что объективные методы лучше субъективных. Однако при учете оставшихся единиц распространены неточности в подсчетах, также остается без внимания такая важная информация, как время приема и схема лечения. Учет базы данных аптек сложен. Получение препарата не гарантирует его применение, пациенты могут пользоваться более чем одной аптекой, поэтому информация может быть неполной. Биохимическое измерение также не лишено недостатков. Результаты могут вводить в заблуждение, так как зависят от множества индивидуальных факторов, включая диету, всасывание препарата, его экскрецию. В рамках научных исследований активно используют именно субъективные методы оценки приверженности. Большинство известных опросников по оценке приверженности англоязычные, немногие из них переведены на русский язык и валидированы. Есть анкеты, которые созданы для пациентов с конкретным заболеванием, что также ограничивает их применение. Также при выборе анкеты обращают внимание на надежность, чувствительность и специфичность теста [6].

По данным обзора американских специалистов, есть 5 наиболее часто используемых и проверенных анкет для изучения приверженности [7]:

- 8-элементный опросник D. Morisky (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) [8];
- краткий опросник (Brief Medication Questionnaire, BMQ) [9];
- шкала Hill–Bone [10];
- шкала MARS (Medication Adherence Report Scale) [11];
- шкала SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale) [12].

К наиболее простым и доступным опросникам, предназначенным для оценки приверженности к лечению, относятся разработанные D. Morisky и соавт. MMAS-4 [13] и MMAS-8 [8]. Эти шкалы переведены на многие языки, в том числе на русский, и валидированы для диагностики приверженности к лечению различных хронических заболеваний. В то же время, по данным публикаций, созданный в 1986 г. опросник MMAS-4 характеризуется относительно невысокими чувствительностью (44 %), специфичностью (47 %) и надежностью (72,7 %) [14]. Пришедший ему на смену опросник MMAS-8 обладает существенно большей чувствительностью (93 %) при сопоставимой специфичности (53 %) [15]. Анкеты, разработанные D. Morisky и соавт., простые, удобны в интерпретации, однако с их помощью невозможно оценить любые другие параметры приверженности, за исключением лекарственной. Для исследователей важно то, что MMAS защищен авторским правом, приобретение лицензии на его использование очень дорого, были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикации. Мировое научное сообщество рекомендует отдавать предпочтение другим опросникам [16].

Российские исследователи также предлагают ряд опросников для русскоязычных пользователей. Шкала приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) [17] и отечественный опросник приверженности к терапии [18] удобны в использовании в реальной клинической практике, так как включают всего 4 вопроса. Однако по сравнению со шкалой D. Morisky демонстрируют отличные результаты [19].

В 2008 г. был разработан Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) [20] для оценки приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией, но впоследствии модернизирован для универсального применения. В 2020 г. группа российских исследователей рекомендовала его использование для мониторинга уровня приверженности реципиентов до и после трансплантации со́лидных органов [21]. Чувствительность теста составляет 93 %, специфичность – 78 %, надежность – 94 % [20].

Сводные данные по опросникам, их показатели чувствительности и специфичности представлены в табл. 2.

Таблица 2. *Характеристика шкал, используемых для оценки приверженности*

Table 2. *Characteristics of the scales used to assess adherence*

Опросник, шкала Scale	Количество вопросов Number of questions	Язык Language	Нозология Nosology	Надежность, % Reliability, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Измеряемый признак Measurable characteristic
MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale)	8	Доступен на многих языках, в том числе на русском Available in many language, including Russian	Хронические неинфекционные заболевания Chronic noncommunicable diseases	83	93	53	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
BMQ (Brief Medication Questionnaire)	11	Доступен на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Хронические неинфекционные заболевания Chronic noncommunicable diseases	Не приводится Not reported	80	100	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
Hill–Bone	14	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Артериальная гипертензия Hypertension	84	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
MARS (Medication Adherence Report Scale)	5/10	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Психические заболевания Mental illness	75	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Лекарственная приверженность Adherence to drug therapy and barriers
SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale)	13	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Хронические неинфекционные заболевания Chronic noncommunicable diseases	89	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Барьеры Barriers
Шкала НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) NSEP (National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy)	4	Русский Russian	Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	77	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
Отечественный опросник Domestic questionnaire	4	Русский Russian	Артериальная гипертензия Hypertension	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Не приводится Not reported	Лекарственная приверженность Adherence to drug therapy

Окончание табл. 2
End of table 2

Опросник, шкала Scale	Количество вопросов Number of questions	Язык Language	Нозология Nosology	Надежность, % Reliability, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Измеряемый признак Measurable characteristic
КОП-25 (Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению) QAA-25 (Russian Universal questionnaire for quantitative assessment of adherence to treatment)	25	Русский, английский Russian, English	Хронические неинфекционные заболевания Chronic noncommunicable diseases	94	93	78	Приверженность к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни Adherence to lifestyle modification, adherence to drug therapy, adherence to medical care

В 1996 г. группа ученых из Бельгии и Нидерландов организовала симпозиум Lowlands Symposium, чтобы поделиться своими исследованиями в области приверженности пациентов к терапии. В 2006 г. оргкомитет решил переименовать симпозиум в European Symposium on Patient Adherence Compliance and Persistence и пригласить к участию другие европейские страны. Появился повышенный интерес к вопросам, связанным с приверженностью, по всей Европе. В 2009 г. было основано European Society for Patient Adherence Compliance and Persistence (ESPACOMP). В 2019 г. ESPACOMP переименовано в International Society for Medication Adherence. В настоящее время ESPACOMP представляет собой межпрофессиональное сообщество, которое занимается исследованиями в области приверженности к терапии.

Эффективность интервенции в приверженность пациентов была продемонстрирована во многих терапевтических областях, включая исследования в области гипертонической болезни [22], СПИДа [23], онкологии [24], трансплантации сердца [25, 26], бронхиальной астмы [27, 28], диабета [29], ожирения [30], злоупотребления алкоголем [31], курением [32] и др.

Приверженность в гематологии в основном изучали на пациентах с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Работ с другими нозологиями не так много. Это, по-видимому, связано с потребностью в длительном непрерывном пероральном приеме препаратов у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и преобладанием курсовой внутривенной терапии у остальных.

В 2021 г. опубликован обзор литературы малайзийских авторов B.K. Tan и соавт. о мониторинге и улучшении приверженности к лечению у пациентов с ХМЛ. Поиск литературы был выполнен в 5 базах данных. Работы, которые авторы включили в обзор, были опубликованы в период с 2002 по 2021 г. Во всех включенных исследованиях оценивали эффективность вмешательств для обеспечения оптимальной приверженности к лекарственной терапии ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у пациентов с ХМЛ. Вмешательства включали обучение и консультации пациентов с лечащими врачами, фармацевтами, медицинскими сестрами, некоторые исследователи использовали психотерапию, также применяли напоминания в мобильных приложениях или короткие текстовые сообщения. В целом продолжительность вмешательств варьировала от 3 мес до 5 лет. Для измерения приверженности к лекарственной терапии ИТК в различных исследованиях использовали анкетирование, систему мониторинга оставшихся единиц лекарственных средств (MEMS) и анализ данных аптек. В 7 из 9 включенных исследований было показано, что приверженность к терапии ИТК в группе с вмешательством была значительно выше, чем в группе сравнения [33]. B.K. Tan и соавт. сообщили о статистически более высокой частоте достижения большого молекулярного ответа на 6-м месяце терапии ИТК в группе с вмешательством по сравнению с контрольной группой (58,5 % против 35,9 %; $p = 0{,}01$) и значительно более высокой скоростью достижения полного молекулярного ответа на 12-м месяце терапии ИТК (24,6 % против 10,9 %; $p = 0{,}042$) [34]. В то же время в некоторых работах не показано значительного улучшения показателей приверженности после интервенции, вероятно, это было связано с высоким базовым уровнем [35].

Российские авторы Е.Ю. Челышева и соавт. в публикации, подготовленной совместно гематологами

и психологом, рассмотрели причины нарушения приверженности к терапии, связанные с характером самого лечения, а также с психологическими особенностями у пациентов с ХМЛ. На приверженность к терапии, по мнению гематологов, может повлиять сложность режима приема препарата, побочные эффекты, недостаток информации о заболевании, стоимость терапии. К психологическим причинам авторы отнесли недисциплинированность пациента, тревожные и депрессивные расстройства, отсутствие доверительных отношений «врач – пациент», наличие когнитивных нарушений, наличие образования и профессии, которые несопоставимы с вероятной физической инвалидизацией, а также употребление алкоголя [36].

Авторы из Санкт-Петербурга Т.И. Ионова и соавт. отметили взаимосвязь между качеством жизни и результатами лечения пациентов с ХМЛ. Через 24 мес после начала терапии у 83 % больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации состояния [37]. Иными словами, пациенты с высоким качеством жизни более привержены к терапии.

С середины XX века начал возрастать интерес к трансплантации со́лидных органов. К XXI веку трансплантации стали иметь положительный результат во многом благодаря применению иммуносупрессивных средств. Наиболее очевидное и тяжелое последствие несоблюдения режима лечения – отторжение аллогенного трансплантата. Однако не только иммуносупрессивная и сопроводительная терапия являются обязательными. Ранний посттрансплантационный период также немыслим без частого мониторинга функции трансплантата и оценки общего состояния здоровья пациента.

С течением времени частота врачебных посещений уменьшается, однако возрастают и требования к автономности пациента – его способности отслеживать и выполнять предписания врача. Приверженность к терапии является одним из тех ключевых моментов, который обеспечивает минимизацию возможных осложнений, в том числе отторжение трансплантата.

По данным публикаций, распространенность несоблюдения режима лечения у пациентов, перенесших трансплантацию, колеблется от 15 до 30 % в зависимости от пересаженного органа [38]. Наиболее изучена приверженность к терапии у реципиентов почечного трансплантата. Специалистами из Франции C. Villeneuve и соавт. выполнено многоцентровое продольное исследование [38]. Авторы проанализировали данные, собранные у взрослых реципиентов почечного трансплантата, которые были включены в 2 проспективных исследования: EPIGREN, проведенное в период с 2007 по 2011 г. в 3 французских центрах трансплантации почек, и EPHEGREN, проведенное в период с 2012 по 2017 г. в тех же центрах [39]. В анализ были включены 345 реципиентов группы EPIGREN и 367 группы EPHEGREN. Визиты для исследования определялись следующим образом: через 1 мес (M1), M3, M6, M12, M18, M24 и M36 после трансплантации. Приверженность оценивали с использованием шкалы MMAS-4. В исследование включали пациентов, которые заполняли отчетные формы не менее 2 раз. Большинство пациентов (89,9 и 97,5 % соответственно) заполнили анкеты не менее 4 раз за период наблюдения.

Уровень неприверженных пациентов через 1 мес после трансплантации для реципиентов групп EPIGREN и EPHEGREN составил 6,8 и 4,8 % соответственно (p <0,001). Уровень несоблюдения режима лечения постепенно увеличивался с течением времени и достиг 20,5 % в группе EPIGREN и 13,1 % в группе EPHEGREN через 2 года после трансплантации. У молодых пациентов, а также у пациентов, которые сообщали о частых эпизодах депрессии и низком уровне качества жизни, исследователи отмечали более низкие значения приверженности (p <0,001).

В большинстве опубликованных исследований у пациентов после трансплантации оценивается приверженность лишь однократно. Такие исследования не позволяют рассмотреть последовательность событий во времени. Более того, при таком типе исследований пациенты, которые пропускают лишь одну дозу препарата, также считаются не соблюдающими режим лечения, в то время как их приверженность впоследствии может быть адекватной. Кроме того, единичный эпизод несоблюдения режима лечения не имеет ни тех же причин, ни такого же влияния на исход лечения, как повторные эпизоды, что оправдывает большую значимость длительных наблюдений за данной категорией пациентов.

Специалисты из нескольких штатов США J.R. Rodrigue и соавт. провели исследование по изучению приверженности у реципиентов печени. В анализ были включены 236 взрослых реципиентов печеночного трансплантата из 2 трансплантационных центров США. С участниками исследования проводили телефонные интервью по поводу приверженности к иммуносупрессивной терапии через 6–24 мес после трансплантации. В результате 35 % реципиентов трансплантата периодически пропускали прием препаратов, 14 % – принимали измененную дозу. Пропуск препаратов был ассоциирован с мужским полом (p = 0,01), более длительным периодом с момента трансплантации (p = 0,01), депрессивными расстройствами (p = 0,004) и слабой социальной поддержкой (p = 0,03). Изменение дозы принимаемой иммуносупрессии было связано с депрессией (p = 0,04) и недостаточной социальной поддержкой (p = 0,03) [40].

Показательная работа была проделана немецкими трансплантологами A. Bertram и соавт., которые проанализировали связь уровня приверженности с исходами после трансплантации легких. Приверженность была оценена у 427 пациентов, перенесших трансплантацию легких в клиника Ганновера. На протяжении 3 лет приверженность оценивали при посещении клиники

по поводу очередного осмотра с использованием шкалы Likert. Медиана уровня приверженности составила 86 %. У пациентов с хорошим уровнем в течение первых 3 лет были отмечены лучшее приживление аллотрансплантата (74 % против 60 %; $p = 0,003$), большая выживаемость (79 % против 64 %; $p < 0,001$) и более низкая распространенность хронической дисфункции трансплантата (33 % против 45 %; $p = 0,011$) [41].

Исследований приверженности к терапии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) немного, хотя для этой категории пациентов длительная иммуносупрессия еще более принципиальна и значима.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток предполагает интенсивный режим лечения, который включает длительное пребывание в стационаре, частые амбулаторные визиты, обширную поддерживающую терапию. Пациентам также рекомендуют лекарственные средства, прием которых строго обязателен. Режим приема лекарств достаточно сложный не только из-за количества препаратов, но и из-за различных сроков применения каждого лекарства (т.е. 1 раз в день, 2 раза в день и т.д.), также набор препаратов периодически изменяется. В текущей модели сотрудничества после выписки пациенты становятся сами ответственны за свой режим приема лекарственных средств. Следовать сложной схеме лечения имеет важное значение для предотвращения инфекционных, иммунных и других осложнений в посттрансплантационном периоде. Помимо индивидуальных характеристик, психического и социального статуса пациента на приверженность к терапии в рамках алло-ТГСК будут влиять тяжесть основного заболевания, коморбидность, вид трансплантации, развившиеся осложнения, в том числе острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В 2017 г. опубликован американский обзор литературы, в котором C.F. Morrison и соавт. изучили приверженность к лекарственной терапии у пациентов после алло-ТГСК. Описано 5 научных исследований, 2 исследования проведены с участием взрослых пациентов, 2 – с участием детей и 1 работа включала и взрослых, и детей. Приверженность к лечению в основном оценивали с помощью объективных методов (подсчет таблеток), в 1 исследовании оценку проводили с помощью анкеты D. Morisky [42]. S. Phipps и S. DeCuir-Whalley изучали приверженность у стационарных пациентов [43], F. Hoodin и P.J. Martin и соавт. работали с пациентами на стационарном и амбулаторных этапах [44, 45], в работах R. Chieng и соавт. и M.E. McGrady и соавт. описаны только амбулаторные пациенты [46, 47]. Все работы за исключением одной носили проспективный характер. По данным обзора, приверженность к лекарственной терапии в указанных исследованиях варьировала от 33 до 94,7 % [42]. Однако сложно сделать выводы по обзору, так как дизайн исследований и методы оценки достаточно изменчивы. Ни в одном исследовании не проводили оценку приверженности к модификации образа жизни, медицинскому сопровождению. Не были также озвучены предикторы неприверженности.

Более крупное исследование провели специалисты из клиники Мейо L.L. Ice и соавт. [48]. В 2020 г. авторы опубликовали данные о 200 пациентах. Исследование носило проспективный характер, авторы работали с амбулаторными больными, опрашивали пациентов на срок от +3-й месяц после алло-ТГСК. В исследовании использовали анкету D. Morisky (MMAS) и шкалу, с помощью которой оценивают приверженность к иммуносупрессивной терапии (ITAS) [49]. В результате 51 % реципиентов алло-ТГСК оказались неприверженными к какой-либо лекарственной терапии, а более трети (38 %) пациентов – неприверженными конкретно к иммуносупрессивным препаратам. Основными предикторами неприверженности были молодой возраст ($p = 0,009$), тревожное и депрессивное расстройства ($p = 0,59$). Также авторы обнаружили взаимосвязь между развитием хронической РТПХ и низкой приверженностью к лечению ($p = 0,042$).

Многоцентровое исследование провели французские специалисты S. Belaiche и соавт. В исследовании участвовали 19 центров во Франции, осуществляющие алло-ТГСК. Были включены 242 реципиента: 203 – взрослых и 39 – педиатрических. В работе авторы использовали разработанный тест оценки CET (Compliance Evaluation Test), рекомендованный французской системой здравоохранения. Опрашивали пациентов через 3–6 мес после алло-ТГСК, которые получали иммуносупрессивную терапию. В результате у 18,8 % взрослых реципиентов приверженность к лечению была оценена как хорошая, у 72,4 % – как умеренная и у 8,9 % – как плохая. При этом у не соблюдающих режим пациентов наблюдалось значительно больше побочных эффектов, чем в группе приверженных (46,3 % в группе неприверженных против 22,2 % в группе приверженных; $p = 0,009$). Гораздо больше пациентов, не соблюдающих режим, лечились циклоспорином (87,3 % против 69 %; $p = 0,023$), валацикловиром/ацикловиром (89,6 % против 73,6 %; $p = 0,023$). Ограниченный размер педиатрической популяции не позволил сделать какой-либо вывод [50].

Взаимовязь между приверженностью и хронической РТПХ показала швейцарская команда исследователей B. Gresch и соавт. [51]. В проспективной работе, в которую были включены 99 пациентов, оценку проводили с помощью Базельской шкалы приверженности к иммуносупрессивной терапии (BAASIS) [52]. Среди пациентов с легким течением РТПХ 48,1 % были неприверженны к иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов со средним течением доля неприверженных составила 37 %, среди пациентов с тяжелым течением – 14,8 %. Статистический анализ показал взаимосвязь между неприверженностью и более тяжелыми степенями хронической РТПХ ($p = 0,012$).

Приверженность – динамичный процесс, который необходимо контролировать. Медицинские работники должны иметь возможность оценить готовность пациента к соблюдению режима лечения, дать совет о том, как это сделать, и следить за прогрессом пациента при каждом контакте с ним.

Как после трансплантации солидных органов, так и после алло-ТГСК следует длительный восстановительный период, требующий строгого соблюдения врачебных рекомендаций, от которых зависят результаты лечения. Исследований приверженности в этой области медицины не так много. Интересно изучать не только уровень приверженности к терапии у реципиентов, но также влияющие факторы, вероятность развития осложнений у неприверженных пациентов, а также результаты трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. Вопросы философии 1994;(3):67–72.
Vitch R. Models of moral medicine in revolutionary change era. Voprosy filosofii = Questions of Philosophy 1994;(3):67–72. (In Russ.).
2. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(1):91–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: a modern view on a well-known issue. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2017;16(1):91–5. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
3. World Health Organization (WHO) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003.
4. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа 2018;13(1.2):259–71. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039
Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. et al. The first Russian Expert Consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus 2018;13(1.2):259–71. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039
5. Anghel L.A., Farcas A.M., Oprean R.N. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. Med Pharm Rep 2019;92(2):117–22. DOI: 10.15386/mpr-1201
6. Nguyen T.M., La Caze A., Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2014;77(3):427–45. DOI: 10.1111/bcp.12194
7. Bailey R., English J., Knee C., Keller A. Treatment adherence in integrative medicine-part one: review of literature. Integr Med (Encinitas) 2021;20(3):48–60.
8. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10(5):348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
9. Svarstad B.L., Chewning B.A., Sleath B.L., Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient Educ Couns 1999;37(2):113–24. DOI: 10.1016/s0738-3991(98)00107-4
10. Kim M.T., Hill M.N., Bone L.R., Levine D.M. Development and testing of the Hill–Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. Prog Cardiovasc Nurs 2000;15(3):90–6. DOI: 10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x
11. Thompson K., Kulkarni J., Sergejew A.A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res 2000;42(3):241–7. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00130-9
12. Risser J., Jacobson T.A., Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. J Nurs Meas 2007;15(3):203–19. DOI: 10.1891/106137407783095757
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
14. Pineiro F., Gil V., Donis M. et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment i arterial hypertension. Aten Primaria 1997;19(7):372–4.
15. Garcia A., Leiva F., Martos F. et al. How to diagnose adherence to treatment in primary health care? Medicina de Familia 2000;1:13–9.
16. Marcus A. Pay up or retract? Drug survey spurs conflict. Science 2017;357(6356):1085–6. DOI: 10.1126/science.357.6356.1085
17. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019;15(6):864–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872
Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Adherence to treatment with new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in real clinical practice (results of the ANTEY study). Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(6):864–72. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872
18. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. Системные гипертензии 2014;2(11).
Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D. et al. Russian therapy adherence questionnaire: approbation and application in outpatient practice. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2014;2(11). (In Russ.).
19. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(3):2562. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Questionnaires and scores for assessing medication adherence – advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2020;19(3):2562. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
20. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клиническая фармакология и терапия 2018;27(1):74–8.
Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2018;27(1):74–8. (In Russ.).
21. Лысенко Ю.С., Микита О.Ю., Пинчук А.В., Хубутия А.Ш. Приверженность к лечению пациентов с хронической почеч-

ной недостаточностью до и после трансплантации почки. Вестник психотерапии 2020;5(80):60–6. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-12
Lysenko Yu.S., Mikita O.Yu., Pinchuk A.V., Khubutiya A.Sh. Adherence to treatment of patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. Vestnik Psikhoterapii = Bulletin of Psychotherapy 2020;5(80):60–6. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-12
22. Burnier M., Brunner H.R. Impact on clinical outcomes. In: Compliance in Healthcare and Research. Eds.: L.E. Burke, I.S. Ockene. Armonk, New-York: Futura, 2001. Pp. 299–316.
23. Rudman L.A., Gonzales M.H., Borgida E. Mishandling the gift of life: Noncompliance in renal transplant patients. J Appl Soc Psychol 1999;29(4):834–51. DOI: 10.1111/j.1559-1816.1999.tb02028.x
24. Wright S. Patient satisfaction in the context of Cancer care. Irish J Psychol 1998;19(2–3):274–82. DOI: 10.1080/03033910.1998.10558190
25. Dew M.A. Behavioral factors in heart transplantation: quality of life and medical compliance. J Appl Biobehav Res 1994;2(1):28–54. DOI: 10.1111/j.1751-9861.1994.tb00037.x
26. Harper R.G., Chacko R.C., Kotik-Harper D. et al. Self-report evaluation of health behavior, stress vulnerability, and medical outcome of heart transplant recipients. Psychosom Med 1998;60(5):563–9. DOI: 10.1097/00006842-199809000-00009
27. Godding V., Kruth M., Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. Fam Process 1997;36(3):265–80. DOI: 10.1111/j.1545-5300.1997.00265.x
28. Wamboldt F.S., Wamboldt M.Z., Gavin L.A. et al. Parental criticism and treatment outcome in adolescents hospitalized for severe, chronic asthma. J Psychosom Res 1995;39(8):995–1005. DOI: 10.1016/0022-3999(95)00507-2
29. Romero M.I., Portilla L., Martin E. El apoyo social y su papel en la Diabetes Mellitus – considerations and results, 1992.
30. Burnett K.F., Taylor C.B., Agras W.S. Ambulatory computer-assisted behavior therapy for obesity: an empirical model for examining behavioral correlates of treatment outcome. Comp Human Behavior 1992;8(2–3):239–48. DOI: 10.1016/0747-5632(92)90008-3
31. Mattson M.E., Del Boca F.K., Carroll K.M. et al. Compliance with treatment and follow-up protocols in project MATCH: predictors and relationship to outcome. Alcohol Clin Exp Res 1998;22(6):1328–39.
32. Whitlock E.P., Vogt T.M., Hollis J.F., Lichtenstein E. Does gender affect response to a brief clinic-based smoking intervention? Am J Prev Med 1997;13(3):159–66.
33. Tan B.K., Bee P.C., Chua S.S., Chen L.C. Monitoring and improving adherence to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review. Patient Prefer Adherence 2021;15:2563–75. DOI: 10.2147/PPA.S269355
34. Tan B.K., Chua S.S., Chen L.C. et al. Efficacy of a medication management service in improving adherence to tyrosine kinase inhibitors and clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukaemia: a randomised controlled trial. Sup Care Cancer 2020;28(7):3237–47. DOI: 10.1007/s00520-019-05133-0
35. Leader A., Benyamini N., Gafter-Gvili A. et al. Effect of Adherence-enhancing Interventions on Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (TAKE-IT): a quasi-experimental pre-post intervention multicenter pilot study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(11):e449–61. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.026
36. Челышева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. Клиническая онкогематология 2013;6(2):157–65.
Chelysheva E.Yu., Galaktionova A.V., Turkina A.G. The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2013;6(2):157–65. (In Russ.).
37. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Ломаиа Е.Г. и др. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. Онкогематология 2015;10(3):18–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27
Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G. et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. Onkogematologiya = Oncohematology 2015;10(3):18–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27
38. Villeneuve C., Rousseau A., Rerolle J.P. et al. Adherence profiles in kidney transplant patients: causes and consequences. Patient Educ Couns 2020;103(1):189–98. DOI: 10.1016/j.pec.2019.08.002
39. Villeneuve C., Laroche M.L., Essig M. et al. Rousseau evolution and determinants of health-related quality-of-life in kidney transplant patients over the first 3 years after transplantation. Transplantation 2015;100(3):640–7. DOI: 10.1097/tp.0000000000000846
40. Rodrigue J.R., Nelson D.R., Hanto D.W. et al. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. Prog Transplant 2013;23(4):319–28. DOI: 10.7182/pit2013501
41. Bertram A., Fuge J., Suhling H. et al. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. PLoS One 2019;14(12):e0226167. DOI: 10.1371/journal.pone.0226167
42. Morrison C.F., Martsolf D.M., Wehrkamp N. et al. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(4):562–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.008
43. Phipps S., DeCuir-Whalley S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. J Pediatr Psychol 1990;15(4):459–75. DOI: 10.1093/jpepsy/15.4.459
44. Hoodin F. Psychological and behavioral correlates of medical adherence among adult bone marrow transplantation recipients. Doctoral dissertation (1993) Available at ProQuest Dissertations and Theses (Accession Order No. AAT 9418172).
45. Martin P.J., Furlong T., Rowley S.D. et al. Evaluation of oral beclomethasone dipropionate for prevention of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(6):922–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.010
46. Chieng R., Coutsouvelis J., Poole S. et al. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. Support Care Cancer 2013;21(12):3491–5. DOI: 10.1007/s00520-013-1938-9
47. McGrady M.E., Williams S.N., Davies S.M., Pai A.L. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. Eur J Oncol Nurs 2014;18(2):140–4. DOI: 10.1016/j.ejon.2013.11.007
48. 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
49. Chisholm M.A., Lance C.E., Williamson G.M., Mulloy L.L. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). Patient Educ Couns 2005;59(1): 13–20. DOI: 10.1016/j.pec.2004.09.003
50. Belaiche S., Decaudin B., Caron A. et al. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric recipients: a cross sectional study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Fundam Clin Pharmacol 2021;35(2):435–45. DOI: 10.1111/fcp.12593
51. Gresch B., Kirsch M., Fierz K. et al. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. Bone Marrow Transplant 2017;52(2):304–6. DOI: 10.1038/bmt.2016.262
52. Dobbels F., Berben L., De Geest S. et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. Transplantation 2010;90(2):205–19. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e346cd

Вклад авторов
Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных: разработка дизайна статьи, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.
Authors' contributions
E.I. Kolgaeva, M.Yu. Drokov, D.E. Vybornykh: article design development, reviewing of publications of the article's topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
Э.И. Кольгаева / E.I. Kolgaeva: https://orcid.org/0000-0002-1491-620X
М.Ю. Дроков / M.Yu. Drokov: https://orcid.org/0000-0001-9431-8316
Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: https://orcid.org/0000-0001-7506-4947

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: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 27.12.2022.
Article submitted: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 27.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

– фамилия, имя, отчество полностью,
– занимаемая должность,
– ученая степень, ученое звание,
– персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
– персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
– контактный телефон,
– адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– вклад всех авторов в работу,
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполнеными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

PUBLISHING HOUSE

ЖУРНАЛЫ

Scopus ОНКОУРОЛОГИЯ. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Scopus Опухоли головы и шеи. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Scopus АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ. Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

Scopus Русский журнал детской неврологии. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Scopus ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ. Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

Scopus Успехи молекулярной онкологии. Онлайн-версия журнала доступна по адресу: http://umo.abvpress.ru/jour

Scopus Нервно-мышечные болезни. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Scopus Опухоли женской репродуктивной системы. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Scopus НЕЙРОХИРУРГИЯ. Научно-практический журнал

Российский Биотерапевтический Журнал. Rossiysky Bioterapevticheskiy Zhurnal

ОНКОПАТОЛОГИЯ. Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

Тазовая хирургия и онкология. Издание для специалистов в области диагностики и лечения колоректального рака. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Научно-практический рецензируемый журнал КЛИНИЦИСТ

САРКОМЫ костей, мягких тканей и опухоли кожи

CA A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня. Специализированное издание для онкологов

Урология сегодня. Специализированное издание для урологов

Современная кардиология

Педиатрия сегодня. Специализированная газета для педиатров

Акушерство и гинекология сегодня. www.abvpress.ru

Московская эндокринология сегодня

Гастроэнтерология сегодня

Неврология сегодня. Специализированная газета для неврологов

iOS

Реклама