

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

ONCOHEMATOLOGY

Значение иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами

Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата

Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами

Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований

Имунофенотипирование клеток крови и костного мозга как способ поиска факторов риска дифференцировочного синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2
2024
Том 19 /
Volume 19

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

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

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

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

2 ^{ТОМ 19}
'24

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

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

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**
Корректоры: **Т.Н. Помилуйко, Р.В. Журавлева**

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. 2024.
Том 19. № 2. 1–148.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
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» (RASCC) (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)

Грицова 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 Милен, 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 кровотока 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 ФГБУ «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 г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)*

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

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

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

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

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

2 Vol. 19
'24

Founder: PH "ABV-Press"
Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreaders T.N. Pomiluyko, R.V. Zhuravleva
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. 2024. Volume 19.
No. 2. 1–148.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

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)

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)

Dobrovin, 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, Milen, 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 N.I. 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, Moscow Healthcare Department, Chief Children’s Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- А. Н. Васильева, О. А. Алешина, Е. С. Котова, Б. В. Бидерман, Т. Н. Обухова, И. В. Гальцева, В. Н. Двирнык, Е. И. Захарько, А. Б. Сударииков, Е. Н. Паровичникова*
Определение значения иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами 14
- Г. А. Раджабова, Т. Т. Валиев, Ю. Е. Рябухина, М. И. Савельева, Ш. П. Абдуллаев, О. Д. Гурьева, П. А. Зейналова*
Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы 26
- Е. И. Захарько, В. Н. Двирнык, Ю. А. Чабаева, Д. Г. Дрокова, Е. Б. Рыбкина, К. А. Лавришинец, А. В. Булгаков, М. Н. Панасенко, Э. Т. Фидарова, И. А. Лукьянова, О. А. Алёшина, С. М. Куликов, Т. В. Гапонова, В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова*
Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами 34
- В. Г. Потапенко, Д. С. Абрамов, В. В. Байков, Т. Л. Григорьева, М. С. Селинкина, Л. О. Никольская, Ж.-Ф. Эмиль*
Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи—Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение 46
- А. А. Семенова, И. В. Гальцева, В. В. Троицкая, Н. М. Капранов, Ю. О. Давыдова, К. А. Никифорова, А. Г. Лосева, А. А. Ермолаев, В. А. Суримова, С. М. Куликов, Е. Н. Паровичникова*
Имунофенотипирование клеток крови и костного мозга как способ поиска факторов риска дифференцировочного синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе. 56
- А. С. Ноздричева, И. Б. Лысенко, Н. К. Гуськова, Н. В. Николаева, Я. С. Гайсултанова, С. Н. Димитриади, О. Г. Ишоница*
Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии 67

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- М. А. Мингалимов, Е. А. Барях, О. Л. Кочнева, Е. Н. Мисюрин, Ю. Ю. Поляков, Е. И. Желнова, К. В. Яцков, А. Б. Макешова, Т. Н. Толстых, Т. С. Чуднова, Д. Д. Иванова, Д. В. Лебедев, Е. Н. Зотина, Д. Э. Гаглоева, М. М. Берегов, Э. А. Маматтурдиев, И. В. Самсонова, М. А. Лысенко*
Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы. 75
- Н. В. Малюжинская, М. А. Моргунова, И. В. Петрова, О. В. Полякова, В. В. Самохвалова, А. В. Баяров, Г. В. Клиточенко*
Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай 83

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- М. В. Макарова, М. В. Немцова, Д. А. Чекини, Д. К. Черневский, О. В. Сагайдак, Е. В. Косова, А. А. Криницына, М. С. Беленикин, П. А. Зейналова*
Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития. 88

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ COVID-19 ПРИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСА SARS-COV-2 У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

*Ю.Ю. Поляков, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, М.А. Мингалимов,
С.А. Кардовская, М.Я. Смолярчук, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева,
Д.В. Лебедев, А.У. Абуева, А.М. Чистов, Е.Н. Зотина, И.В. Самсонова, М.А. Лысенко*

**Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной
В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой гуморального
иммунного ответа против SARS-CoV-2..... 101**

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*С.Г. Захаров, Т.А. Митина, А.В. Захарова, О.П. Мадзяра, И.Н. Контиевский,
Р.В. Варданян, Е.В. Катаева, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, Л.В. Иваницкий,
Ю.Ю. Чуксина, О.Р. Журавлев, Н.В. Горгун, З.М. Харасова, Е.В. Трифонова,
К.А. Белоусов, З.Р. Текеева*

**Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов
с иммунной тромбоцитопенией 109**

Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, В.В. Грибов

**Важные аспекты развития нарушения углеводного обмена у онкогематологических
больных на фоне терапии глюкокортикостероидами: обзор литературы 118**

О.В. Рыбина, В.Т. Сахин, А.В. Губкин, О.А. Рукавицын

**Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с воспалительными
заболеваниями кишечника 132**

*Т.Т. Валиев, Э.В. Кумирова, В.М. Розинов, Т.Р. Панферова, И.Н. Хворостов,
К.Л. Кондратчик, О.Ю. Фукс, П.А. Керимов, Н.В. Матинян, А.В. Беляева,
А.М. Ефременков, А.А. Быстрова, А.П. Куркин, В.В. Горев*

**Рекомендации экспертов по лечению панкреатита/панкреонекроза после препаратов
L-аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом 141**

РЕЗОЛЮЦИЯ

**Резолюция по итогам региональной конференции по множественной миеломе
«Современный взгляд на терапию пациента с множественной миеломой
в реальной клинической практике». 21 февраля 2024 г., Иркутск 147**

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT ADVANCES

- A.N. Vasileva, O.A. Aleshina, E.S. Kotova, B.V. Biderman, T.N. Obukhova, I.V. Galtseva, V.N. Dvirnyk, E.I. Zakharko, A.B. Sudarikov, E.N. Parovichnikova*
Significance of immunophenotypic, cytogenetic, and molecular markers in adult patients with T-cell lymphoblastic leukemia 14
- G.A. Radzhabova, T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, Sh.P. Abdullaev, O.D. Gurieva, P.A. Zeynalova*
Genetic polymorphisms as predictors of methotrexate toxicity: literature review 26
- E.I. Zakharko, V.N. Dvirnyk, Yu.A. Chabaeva, D.G. Drokova, E.B. Rybkina, K.A. Lavrishinets, A.V. Bulgakov, M.N. Panasenko, Z.T. Fidarova, I.A. Lukianova, O.A. Aleshina, S.M. Kulikov, T.V. Gaponova, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova*
VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 serum and cerebrospinal fluid concentration in patients with acute leukemia 34
- V.G. Potapenko, D.S. Abramov, V.V. Baykov, T.L. Grigorieva, M.S. Selinkina, L.O. Nikolskaya, Jean-Francois Emile*
Cladribine chemotherapy of multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease: literature review and case report 46
- A.A. Semenova, I.V. Galtseva, V.V. Troitskaya, N.M. Kapranov, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, A.G. Loseva, A.A. Ermolaev, V.A. Surimova, S.M. Kulikov, E.N. Parovichnikova*
Immunophenotyping of blood and bone marrow cells as a way to search for differentiation syndrome risk factors in acute promyelocytic leukemia 56
- A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaysultanova, S.N. Dimitriadi, O.G. Ishonina*
Objectification of the method for glomerular filtration rate assessing in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunochemotherapy 67

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh, O.L. Kochneva, E.N. Misyurina, Yu. Yu. Polyakov, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.B. Makeshova, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, D.V. Lebedev, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, M.M. Beregov, E.A. Mamatturdiev, I.V. Samsonova, M.A. Lysenko*
Sinonasal diffuse large B-cell lymphoma: own clinical observation and literature review 75
- N.V. Malyuzhinskaya, M.A. Morgunova, I.V. Petrova, O.V. Polyakova, V.V. Samokhvalova, A.V. Bayurov, G.V. Klitochenko*
Nijmegen syndrome in childhood: a clinical case 83

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

- M.V. Makarova, M.V. Nemtsova, D.A. Chekini, D.K. Chernevskiy, O.V. Sagaydak, E.V. Kosova, A.A. Krinitsyna, M.S. Belenikin, P.A. Zeynalova*
Hereditary predisposition syndromes to myeloid neoplasms: diseases, genes and mechanisms of development 88

CURRENT ASPECTS OF COVID-19 TREATMENT APPROACHES WITH SARS-COV-2 VIRUS PERSISTENCE IN ONCOLOGICAL/HEMATOLOGICAL PATIENTS

*Yu. Yu. Polyakov, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, M.A. Mingalimov,
S.A. Kardovskaya, M. Ya. Smolyarchuk, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova,
O.L. Kochneva, D.V. Lebedev, A.U. Abueva, A.M. Chistov, E.N. Zotina,
I.V. Samsonova, M.A. Lysenko*

Persistence of a new coronavirus infection in a patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma with assessment of the humoral immune response against SARS-CoV-2 101

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

*S.G. Zakharov, T.A. Mitina, A.V. Zakharova, O.P. Madzyara, I.N. Kontievskii, R.V. Vardanyan,
E.V. Kataeva, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, L.V. Ivanitskiy, Yu. Yu. Chuksina,
O.R. Zhuravlev, N.V. Gorgun, Z.M. Kharasova, E.V. Trifonova, K.A. Belousov, Z.R. Tekeeva*

Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia 109

N.T. Vatutin, E.V. Sklyannaya, V.V. Gribov

Important aspects of carbohydrate metabolism disorders development in hematology/ oncology patients during therapy with glucocorticosteroids: a review of the literature 118

O.V. Rybina, V.T. Sakhin, A.V. Gubkin, O.A. Rukavitsyn

Pathogenesis and therapy of anemia in patients with inflammatory bowel diseases 132

*T.T. Valiev, E.V. Kumirova, V.M. Rozinov, T.R. Panferova, I.N. Khvorostov, K.L. Kondratchik,
O. Yu. Fuks, P.A. Kerimov, N.V. Matinyan, A.V. Belyaeva, A.M. Efremenkov, A.A. Bystrova,
A.P. Kurkin, V.V. Gorev*

Expert recommendations for pancreatitis/pancreatic necrosis treatment after L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia 141

RESOLUTION

Resolution on the results of the regional conference “Modern view of the multiple myeloma patient treatment in real clinical practice”. February 21, 2024, Irkutsk 147

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-14-25>

Определение значения иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами

А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Е.С. Котова, Б.В. Бидерман, Т.Н. Обухова, И.В. Гальцева, В.Н. Двирнык, Е.И. Захарько, А.Б. Судариков, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Анастасия Николаевна Васильева vasilnastia@yandex.ru

Введение. Современные протоколы программной комбинированной химиотерапии Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ) позволяют достичь 5-летней общей выживаемости 60–90 %, однако рецидивы и рефрактерные формы Т-ОЛЛ остаются некурабельными ситуациями.

Цель исследования – определить прогностическое значение иммунофенотипических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-ОЛЛ, получающих терапию по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по июнь 2022 г. в исследование были включены 113 пациентов с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ. У 104 (92 %) больных выполнено цитогенетическое исследование, у 43 (38 %) больных исследованы аномалии в генах *IKZF1* и *NOTCH1* методом фрагментного анализа.

Результаты. Самый неблагоприятный прогноз Т-ОЛЛ был у больных с вариантами ЕТР (Т-ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников) и near-ЕТР: 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе ЕТР составила 54 %, near-ЕТР – 33 % против 79 % у больных с вариантом ТI/II, 89 % – с ТIII, 75 % – с ТIV. При ранних вариантах Т-ОЛЛ наиболее часто встречается аномальный кариотип: ЕТР – 80,7 %, near-ЕТР – 60 %. В гене *NOTCH1* встречались изменения в 53 % случаев (у 23 из 43 больных), в гене *IKZF1* в нашем исследовании при Т-ОЛЛ мутации не обнаружены. В группе с отсутствием аномалий *NOTCH1* общая выживаемость была статистически значимо ниже, чем в группе с аномалиями: 52 % против 81 % ($p = 0,05$).

Заключение. Варианты Т-ОЛЛ ЕТР и near-ЕТР, отсутствие мутаций в гене *NOTCH1* являются неблагоприятными факторами прогноза для больных Т-ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, цитогенетические аномалии, молекулярно-генетический профиль, *NOTCH1*

Для цитирования: Васильева А.Н., Алешина О.А., Котова Е.С. и др. Определение значения иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами. Онкогематология 2024;19(2):14–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-14-25>

Significance of immunophenotypic, cytogenetic, and molecular markers in adult patients with T-cell lymphoblastic leukemia

A.N. Vasileva, O.A. Aleshina, E.S. Kotova, B.V. Biderman, T.N. Obukhova, I.V. Galtseva, V.N. Dvirnyk, E.I. Zakharko, A.B. Sudarikov, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Anastasia Nikolaevna Vasileva vasilnastia@yandex.ru

Background. Current chemotherapy protocols for T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) allow achieving a 5-year overall survival of 60–90 %, but relapsed and refractory forms remain incurable situations.

Aim. To determine the significance of immunophenotypic, cytogenetic and molecular markers in adult T-ALL patients receiving therapy according to the ALL-2016 protocol.

Materials and methods. From December 2016 to June 2022, 113 patients with primary T-ALL were included in the study. Cytogenetic study was performed in 104 (92 %) patients; anomalies in the *IKZF1* and *NOTCH1* genes were investigated in 43 (38 %) patients.

Results. The worst prognosis was in patients with ETP and near-ETP variants of T-ALL (3-year disease-free survival was 54 % in ETP group, 33 % in near-ETP group vs T1/II – 79 %, TIII – 89 %, TIV – 75 %). In early T-ALL variants, abnormal karyotype was most common (ETP – 80.7 %, near-ETP – 60 %). Aberrations in *NOTCH1* gene were found in 53 % of cases (in 23 out of 43 patients), and no mutations were found in *IKZF1* gene in our study. In the group with no *NOTCH1* abnormalities, the overall survival was significantly worse than in the group with abnormalities (*NOTCH1*– – 52 % vs *NOTCH1*+ –81 %; $p = 0.05$).

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, cytogenetic anomalies, molecular profile, *NOTCH1*

For citation: Vasileva A.N., Aleshina O.A., Kotova E.S. et al. Significance of immunophenotypic, cytogenetic, and molecular markers in adult patients with T-cell lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2): 14–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-14-25>

Введение

T-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – клональное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга и/или других органов и тканей бластными Т-клетками с aberrантным иммунофенотипом. На долю Т-ОЛЛ приходится от 10 до 15 % случаев острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и 25 % случаев ОЛЛ у взрослых. Т-ОЛЛ чаще, чем В-клеточные варианты ОЛЛ (В-ОЛЛ), протекают с гиперлейкоцитозом, специфическим поражением средостения, в том числе с формированием специфических плевритов, а также с частым специфическим поражением центральной нервной системы.

Выживаемость больных Т-ОЛЛ была ниже, чем у больных В-ОЛЛ, до включения в схемы терапии метотрексата в высоких дозах и интратекального введения 3 цитостатических препаратов. Интенсификация терапии улучшила результаты лечения больных Т-ОЛЛ, и в настоящее время 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составляет 82,7 % у детей и более 50 % у взрослых [1–3]. Тем не менее результаты лечения больных Т-ОЛЛ с первично-рефрактерными формами и при рецидивирующем течении остаются крайне драматичными, что подчеркивает необходимость разработки более специфичных и высокоэффективных подходов, основанных на ключевых биологических и молекулярных механизмах патогенеза.

Современные исследования направлены на поиск факторов риска, которые помогут выделить группу больных Т-ОЛЛ, нуждающихся в интенсификации терапии и/или выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). К таким факторам в настоящее время относят ранние и зрелые иммунофенотипические варианты Т-ОЛЛ, цитогенетические и молекулярные маркеры неблагоприятного прогноза (мутации в генах сигнального пути *Ras/Raf/MAPK*), а также скорость ответа на химиотерапию, которую оценивают путем определения минимальной остаточной болезни (МОБ) после окончания индукции [1–5].

Имунофенотипические особенности опухолевых клеток при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе как фактор неблагоприятного прогноза

Впервые ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ETP) был выделен в классификации Все-

мирной организации здравоохранения 2017 г. [1]. Субстратом этого варианта ОЛЛ являются Т-клетки на самой ранней стадии дифференцировки, которые по своему профилю экспрессии генов схожи с гемопоэтическими стволовыми клетками и миелоидными предшественниками. Диагностика ОЛЛ варианта ETP базируется на иммунофенотипировании бластных клеток. Для него иммунофенотип лейкозных клеток характеризуется следующими ключевыми особенностями: отсутствие экспрессии CD1a, CD8, наличие экспрессии *cytC3*, CD7, экспрессия CD5 в менее 75 % клеток, а также экспрессия одного и более маркеров стволовых клеток (CD34, CD117, HLA-DR) или миелоидных маркеров (CD13, CD33, CD11b, CD65) [1]. Вариант ETP встречается у 11–12 % детей с Т-ОЛЛ/лимфобластными лимфомами (ЛБЛ) и у 7,4 % взрослых с Т-ОЛЛ/ЛБЛ [2]. Важно отметить, что именно этот вариант Т-ОЛЛ характеризуется высокой вероятностью развития рецидива [6]. Позже был выделен еще один вариант Т-ОЛЛ, который, как и ETP, характеризуется высоким риском развития рецидива и высокой частотой первично-рефрактерных форм, названный near-ETP. Иммунофенотипически near-ETP отличается от ETP интенсивностью экспрессии CD5: в случае экспрессии CD5 на 75 % и более клеток и наличия остальных признаков ETP вариант относят к near-ETP [4].

По данным одного из крупных американских исследований, 5-летняя БРВ в группах ETP и near-ETP составила 24 и 44 % соответственно, в то время как у больных с иммуновариантом non-ETP – 60 % ($p < 0,001$). При анализе общей выживаемости (ОВ) были получены статистически значимые различия, которые подтвердили, что группа ETP является наиболее неблагоприятной по сравнению с другими вариантами Т-ОЛЛ: ОВ у больных с ETP составила 32 % против 56 % у больных с near-ETP и 60 % с non-ETP ($p < 0,001$). В исследовании К. Morita и соавт. показано, что применение алло-ТГСК в 1-й ремиссии не позволяет улучшить результаты терапии в группах near-ETP и non-ETP: 5-летняя ОВ в группе пациентов с near-ETP, которым была выполнена алло-ТГСК, составила 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 13–88) против 55 % в группе без алло-ТГСК (95 % ДИ 30–75; $p = 0,791$). Такие же результаты были получены в группе non-ETP: 5-летняя выживаемость в группе пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК, составила 67 % (95 % ДИ

20–90) против 65 % в группе без алло-ТГСК (95 % ДИ 55–73; $p = 0,894$) [4]. Таким образом, по данным одного из крупнейших на сегодняшний день исследований, в котором больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ были стратифицированы согласно иммуноварианту, было показано, что вариант near-ETP относится к более благоприятному прогнозу по сравнению с ETP, в связи с чем вопрос применения алло-ТГСК у таких больных в 1-й ремиссии остается открытым.

Цитогенетические особенности опухолевых клеток при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе, определяющие неблагоприятный прогноз

Потенциальная прогностическая ценность стандартного кариотипирования при Т-ОЛЛ у взрослых изучается различными исследовательскими группами. Значимость цитогенетических перестроек в опухолевых клетках оценивалась в большой когорте взрослых больных Т-ОЛЛ в исследовании испанской группы РЕТНЕМА. В этом исследовании было показано, что комплексные изменения кариотипа (КК) являются независимым прогностическим маркером неблагоприятного исхода. В частности, наличие 3 и более цитогенетических аномалий, что определяет КК, было наиболее значимым неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ, БРВ, а также для вероятности развития рецидива при Т-ОЛЛ. При этом кариотипы с 3 и более аномалиями составляли 16 % всех исследованных кариотипов [5].

У больных с КК была определена значительно более высокая частота рефрактерных форм, что коррелировало с худшими показателями ОВ, а также с низкой частотой достижения МОБ-отрицательного статуса после индукционной терапии [5].

В этом же исследовании был проведен геномный анализ методом секвенирования нового поколения, который выявил наличие уникальных мутационных профилей у больных с КК по сравнению с другими больными Т-ОЛЛ. У больных с наличием КК наиболее часто встречались мутации в генах *KMT2C*, *GATA3* и *IL7R* и отсутствовали мутации генов сигнального пути JAK1/3/AKT1 и генов, участвующих в метилировании ДНК, таких как *DNMT3A* и *TET2* [5].

Идентичные данные были продемонстрированы исследователями из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона (MD Anderson Cancer Center, США): больные Т-ОЛЛ с 3 и более цитогенетическими аномалиями имели худшие долгосрочные результаты терапии по сравнению с больными с отсутствием выявленных изменений [7].

Исследователями из Великобритании в качестве фактора риска было выделено наличие 5 и более цитогенетических аномалий при Т-ОЛЛ. Проанализированы данные 356 больных Т-ОЛЛ, получавших лечение по протоколу UKALL XII/E2993: аномальный кариотип был выявлен у 72 % больных, нормальный карио-

тип — у 28 %. У 8 % больных с 5 и более цитогенетическими аномалиями были получены значительно худшие результаты — 5-летняя ОВ составила 19 % против 51 % в группе других выявленных аномалий ($p = 0,006$) [8].

Молекулярно-генетические особенности у больных Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом, определяющие прогноз заболевания

Сигнальный путь NOTCH1 является одним из ключевых в патогенезе Т-ОЛЛ. Ген *NOTCH1* играет центральную роль в функционировании как нормальных, так и трансформированных Т-клеток [9]. По крайней мере у 60 % взрослых больных Т-ОЛЛ определяются мутации в сигнальном пути в генах *NOTCH1/FBXW7* на момент установления диагноза [10]. Данные большинства исследований, в которых изучалось прогностическое значение мутаций этих генов, показали, что они ассоциированы с благоприятным прогнозом при оценке долгосрочных результатов терапии [11–18].

Исследователями из Китая также были проанализированы мутации генов *NOTCH1* и *FBXW7* и их клиническое значение для прогноза у больных Т-ОЛЛ [19]. У 34 (55,7 %) из 61 больного были выявлены мутации в гене *NOTCH1*, в том числе у 22 (64,7 %) с мутациями в гетеродимерном домене (HD), структуре пролин/глутаминовая кислота/серин/треонин (PEST). Было выявлено 7 (20,6 %) случаев с мутациями домена PEST и 5 (14,7 %) случаев с мутациями как в HD, так и в PEST. Мутация гена *FBXW7* была обнаружена у 9 (14,8 %) из 61 больного, среди них у 5 больных выявлены мутации как *NOTCH1*, так и *FBXW7*. У 23 (37,7 %) из 61 больного не диагностировано аномалий, затрагивающих сигнальный путь NOTCH1/FBXW7. В данном исследовании оценивался временной промежуток выживаемости в группах с мутациями *NOTCH1/FBXW7* или с их отсутствием. Медиана бессобытийной выживаемости и ОВ в группе взрослых с мутациями генов *NOTCH1/FBXW7* составила 28 мес (95 % ДИ 7,3–48,7) и 30 мес (95 % ДИ 8,9–51,1), в группе больных без аномалий в *NOTCH1/FBXW7* — 4,5 мес (95 % ДИ 0–11) и 9 мес (95 % ДИ 0–19,1) соответственно ($p = 0,008$; 0,014). В детской популяции статистических различий в бессобытийной выживаемости и ОВ в зависимости от наличия мутаций в *NOTCH1/FBXW7* получено не было [19].

Другой важный в патогенезе механизм, который вовлечен при Т-ОЛЛ, — нарушение функции фактора транскрипции Ikaros. Ikaros (кодируется геном *IKZF1* на хромосоме 7p12.2) является членом семейства ДНК-связывающих белков-цинковых пальцев и выступает в качестве критического регулятора кроветворения и дифференцировки лимфоидных клеток [20]. Нарушение функции Ikaros, возникающее в результате внутригенных делеций и точечных мутаций, приводит к блоку дифференцировки лимфоидных клеток и является основой патогенеза ОЛЛ [21].

Многими исследователями было показано, что именно внутригенные делеции приводят к увеличению доминантно-негативных изоформ Ikaros и это играет ключевую роль в лейкемогенезе ОЛЛ [22, 23]. Аберрации в *IKZF1* встречаются в 15 % случаев В-ОЛЛ у детей и в 40 % случаев В-ОЛЛ у взрослых, причем наиболее часто ассоциированы с плохим прогнозом. Известно, что делеции *IKZF1* встречаются в 70 % случаев Ph+ ОЛЛ и в 40 % случаев Ph-like ОЛЛ [24, 25].

В. Kobitzsch и соавт. продемонстрировали результаты терапии В-ОЛЛ с доминантно-негативными изоформами ($\Delta 4-7$, $\Delta 5-7$) и с изоформами, ведущими к утрате функции гена *IKZF1* ($\Delta 2$, $\Delta 2-3$, $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-8$). Статистически значимо низкие показатели ОВ наблюдались только у больных с мутациями, которые обуславливали полную утрату функции гена ($0,28 \pm 0,06$; $p = 0,0002$). При этом доминантно-негативные изоформы независимо от степени мутационной нагрузки значения не имели ($0,54 \pm 0,06$; $p = 0,95$) [26]. Напротив, при Т-ОЛЛ/ЛБЛ как частота, так и прогностическое влияние изменений *IKZF1* плохо охарактеризованы. Мутации гена *IKZF1* относительно редко встречаются при Т-ОЛЛ и не превышают 5 % случаев [27]. По данным международных исследований, экспрессия матричной РНК Ikaros значительно снижена в когорте больных Т-ОЛЛ с мутациями в *NOTCH1/FBXW7*, при ингибировании же аберрантной передачи сигнала NOTCH отмечается восстановление эндогенной экспрессии Ikaros [28]. Исследователями из Китая и США была изучена роль Ikaros-опосредованного лейкемогенеза [29, 30]. Ikaros, по-видимому, действует как ингибитор и активатор транскрипции, взаимодействуя с различными ядерными факторами, связанными с эпигенетической регуляцией, или напрямую воздействуя на гены. Наибольшая роль Ikaros была отмечена в эпигенетическом регулировании — образовании комплексов с гистондеацетилазами и формировании гетерохроматина. Комплекс Ikaros—HDAC1 подавляет транскрипцию своих генов-мишеней, что, в свою очередь, определяет ход клеточного цикла, выживаемость клеток и обуславливает устойчивость к лекарственным препаратам. Ikaros ингибирует Notch-индуцированную транскрипцию за счет противодействия эффекта Notch на активацию CSL (CBF-1/SuH/Lag-1) посредством конкуренции с сайтом связывания ДНК CSL в области промотора и, таким образом, угнетает экспрессию генов. Вследствие этого делеции и мутации в гене *IKZF1* приводят к блоку дифференцировки клеток [29, 30].

Значение персистенции минимальной остаточной болезни при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе как фактора неблагоприятного прогноза

Персистенция МОБ после окончания индукции, а также на последующих этапах терапии — важный

независимый прогностический фактор риска развития рецидива при ОЛЛ [31, 32]. Китайской группой исследователей было показано, что персистенция МОБ (МОБ+) перед алло-ТГСК у больных Т-ОЛЛ также являлась статистически значимым прогностическим фактором риска развития рецидива после алло-ТГСК [33]. В этой работе редукция МОБ (МОБ-) перед алло-ТГСК была достигнута у 69 (60,5 %) из 114 протестированных больных (95 % ДИ МОБ- — у 69 (60,5 %), МОБ+ у 45 (39,5 %)). МОБ оценивалась методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Значения МОБ составляли от 0,01 до 13,3 % в когорте МОБ+. У 8 больных значение МОБ составляло 0,01–0,1 %, у 25 — 0,1–1 % и у 12 больных определялась МОБ более 1 %. Трехлетняя ОВ составила 30,3 % в группе МОБ+ и 73,8 % в группе МОБ- ($p < 0,001$), 3-летняя БРВ в этих группах существенно различалась: 31,2 % в группе МОБ+ и 70,7 % в группе МОБ- ($p < 0,001$). У больных с персистенцией МОБ перед алло-ТГСК частота развития рецидива была значительно выше, чем у больных, у которых МОБ не выявлялась: 56,7 % в группе МОБ+ и 22,6 % в группе МОБ- ($p < 0,001$) [33].

Другой китайской группой исследователей были показаны аналогичные результаты [34]. В данном исследовании у больных с персистенцией МОБ перед алло-ТГСК также была отмечена более высокая вероятность развития рецидива, чем у больных, у которых МОБ не определялась: 2-летняя вероятность развития рецидива 87,6 % в группе МОБ+ и 38,8 % в группе МОБ- ($p = 0,0020$). У этих больных также наблюдалась меньшая 2-летняя БРВ по сравнению с теми, у кого была достигнута МОБ-отрицательная ремиссия перед алло-ТГСК: 5,4 % в группе МОБ+ и 61,0 % в группе МОБ- ($p = 0,0005$). Ожидаемо статистически значимо хуже были и показатели ОВ больных с персистенцией МОБ по сравнению с больными с МОБ-отрицательным статусом перед алло-ТГСК: 32,7 % в группе МОБ+ и 69,7 % в группе МОБ- ($p < 0,0001$) [34].

Российской исследовательской группой было продемонстрировано, что персистенция МОБ на 70-й день терапии (т.е. после окончания индукции) по протоколу ОЛЛ-2016 определяла статистически значимо худшие показатели ОВ и БРВ [35]. Также статус заболевания на момент трансплантации и наличие МОБ перед алло-ТГСК явились независимыми факторами, ассоциируемыми с вероятностью развития рецидива (статус заболевания: относительный риск (ОР) 2,911; 95 % ДИ 1,328–6,379; МОБ перед алло-ТГСК: ОР 7,667; 95 % ДИ 3,606–16,304) и с посттрансплантационной летальностью (статус заболевания: ОР 2,911; 95 % ДИ 1,328–6,379; МОБ перед алло-ТГСК: ОР 7,667; 95 % ДИ 3,606–16,304) [36].

Цель исследования — определение прогностической ценности выделения иммунофенотипических вариантов Т-ОЛЛ (near-ETP, ETP и non-ETP), значения мутационного статуса генов *IKZF1* и *NOTCH1* во всех группах больных Т-ОЛЛ.

Материалы и методы

С декабря 2016 г. по май 2023 г. в исследование были включены 113 пациентов (83 (73,5 %) мужчины, 30 (26,5 %) женщин) с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ (рис. 1).

Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

По вариантам Т-ОЛЛ больных распределяли согласно классификации EGIL (European Group of Immunological Markers for Leukemias, Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов) [37].

Всем больным проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov ID NCT03462095). В дебюте заболевания всем больным выполняли

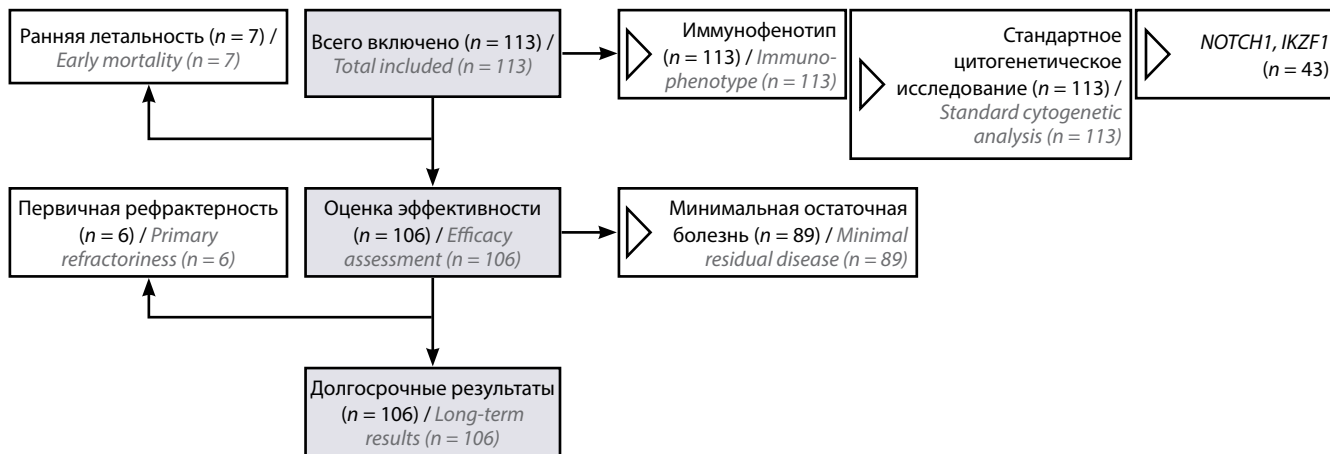


Рис. 1. Схема распределения выполненных исследований в рамках анализа
Fig. 1. Distribution scheme of studies performed within the analysis

Таблица 1. Основные характеристики больных в зависимости от иммунофенотипа
Table 1. Main characteristics of patients depending on immunophenotype

Показатель Parameter	ETP (n = 26)	Near-ETP (n = 10)	ТI/II (n = 24)	ТIII (n = 48)	ТIV (n = 5)
Медиана возраста, лет Median age, years	31	36	30,5	30,5	35
Лимфобластная лимфома, n (%) Lymphoblastic lymphoma, n (%)	2 (7,6)	0	5 (20,8)	7 (14,5)	1 (20)
Медиана уровня гемоглобина, г/л Median hemoglobin level, g/L	102	103	108	106	113
Медиана количества лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Median leukocytes count, × 10 ⁹ /L	22,4	9,5	48	48,7	19
Образование средостения, n (%) Mediastinal involvement, n (%)	15 (46)	4 (40)	20 (83)	36 (76)	4 (80)
Медиана количества тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Median platelet count, × 10 ⁹ /L	86	132	43,5	53	141
Поражение центральной нервной системы, n (%) Central nervous system involvement, n (%)	7 (27)	2 (20)	3 (12,5)	13 (28)	0
Медиана активности лактатдегидрогеназы, ЕД/л Median lactate dehydrogenase level, U/L	608	457,5	875	1468	897
Аномальный кариотип, n/N (%) Abnormal karyotype, n/N (%)	21/26 (80,7)	6/10 (60)	9/20 (45)	23/44 (52)	1/4 (25)
Комплексный кариотип, n/N (%) Complex karyotype, n/N (%)	11/21 (52)	4/6 (66,6)	5/9 (55)	3/23 (13)	0/1 (0)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ETP – вариант из ранних Т-клеточных предшественников.
Note. Here and in the table 2: ETP – variant from early T cell progenitors.

цитологическое и цитохимическое исследование мазков костного мозга, иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии, стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга и исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (с использованием зондов на *TP53* (17p13) и *MLL* (11q23)). Согласно протоколу всем больным выполняли исследование МОБ методом проточной цитофлуориметрии на контрольных точках в 70, 133, 190-й дни. Определение МОБ осуществляли методом «пустых мест» и с помощью лейкозассоциированного иммунофенотипа, выявленного в дебюте заболевания. Диагностические панели включали CD45, CD99, CD34, CD2, CD3 (поверхностная и цитоплазматическая), CD4, CD5, CD7, CD8, CD117, CD38, HLA-DR, CD33, CD13, CD11b. У 17 (15 %) больных МОБ на 70-й день не исследовалась в связи с отсутствием материала.

В рамках данного исследования молекулярно-генетический анализ генов *IKZF1* и *NOTCH1* был выполнен у 43 (38 %) больных. Выделение геномной ДНК из ядерных клеток аспирата костного мозга больных проводили с использованием модифицированного метода солевой экстракции [38].

Анализ внутригенных делеций гена *IKZF1* проводили с помощью мультиплексной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (ПЦР), специфичной к «горячим» точкам внутригенных делеций, наиболее распространенных у взрослых больных, – Δ2–7, Δ2–8, Δ4–7, Δ4–8, предложенной A. Saue и соавт. [39]. Этот метод основан на том, что праймеры, специфичные к точкам разрыва, находятся друг от друга на расстоянии более 10 тыс. пар оснований и при отсутствии делеций амплификации не происходит. При этом в случае делеции расстояние между праймерами сокращается до 100–600 пар оснований, что приводит к амплификации целевого продукта. Эта система позволяет определить каждый тип делеций по длине фрагмента и флуоресцентной маркировке [39]. ПЦР проводили на автоматическом термоциклере C1000 Thermal Cycler (BioRad, США). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при температуре 95 °C (4 мин), 30 циклов ПЦР: 95 °C (30 с), 60 °C (30 с), 72 °C (1 мин) и окончательную элонгацию при температуре 72 °C (4 мин). Для фрагментного анализа полученных ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот Нанофор-05 (Институт автоматизации проектирования РАН, Россия) и программное обеспечение ДНК ФА v. 5.0.0.73 (Институт автоматизации проектирования РАН, Россия).

Исследование мутаций в гене *NOTCH1* проводили с помощью метода, впервые описанного P.V. Sangregher и соавт. при изучении делеций и инсерций в экзоне 34 гена *NOTCH1*, кодирующем домен PEST, у больных хроническим лимфолейкозом [40]. Указанная система содержит 3 праймера: флуоресцентно-

меченный прямой праймер N1F, неспецифический обратный праймер NWR для амплификации целевого фрагмента *NOTCH1* и аллель-специфический обратный праймер NMR для амплификации наиболее распространенной делеции с.75447545delCT. В результате амплификации с данной системой в образцах с геном *NOTCH1* «дикого» типа наблюдался только 1 продукт длиной в 391 пару нуклеотидов (п.н.); в образцах, содержащих клетки с делецией с.75447545delCT, – 3 продукта длиной 391 п.н. (аллель «дикого» типа), 389 п.н. (амплификация мутантного аллеля с праймерами N1F и NWR) и 356 п.н. (амплификация мутантного аллеля с N1F и NMR); у образцов с другой гетерозиготной инсерцией или делецией в исследуемом регионе получалось 2 продукта: длина одного – 391 п.н. (аллель «дикого» типа), длина другого зависела от размера вставки или делеции. ПЦР проводили на автоматическом термоциклере C1000 Thermal Cycler (BioRad, США). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при температуре 95 °C (3 мин), 30 циклов ПЦР: 95 °C (30 с), 60 °C (30 с), 72 °C (30 с) и окончательную элонгацию при температуре 72 °C (5 мин). Для фрагментного анализа полученных ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот Нанофор-05 (Институт автоматизации проектирования РАН, Россия) с последующей обработкой программным обеспечением ДНК ФА v.5.0.0.73 (Институт автоматизации проектирования РАН, Россия).

Для статистической обработки данных применяли научную и исследовательскую платформу SRplot (<http://www.bioinformatics.com.cn/srplot>).

При изучении клинико-гематологических особенностей у больных Т-ОЛЛ рассматривали такие параметры, как возраст, иммунофенотип, кариотип, исходное количество лейкоцитов в крови и активность лактатдегидрогеназы, уровень гемоглобина и тромбоцитов, вовлечение центральной нервной системы, наличие специфического поражения средостения. Параметрические данные были представлены в виде средних значений или медианы.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: частота достижения полных ремиссий, ранняя летальность (смерть в период 2 фаз индукции), рефрактерность к терапии (недостижение полной ремиссии после 2 фаз индукции) и смерть в ремиссии. Смерть во время 2-й фазы индукции у больных в состоянии полной ремиссии после 1-й фазы считали смертью в консолидации.

Анализ долгосрочных результатов терапии проводили по методу Каплана–Майера. В анализ вошли такие параметры, как ОВ и БРВ для всех больных в зависимости от иммунофенотипа, в группах с наличием и отсутствием мутаций в гене *NOTCH1*. ОВ рассчитывали от даты 1-го дня терапии до даты смерти от любых причин, БРВ – от момента достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин.

Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больным. Однофакторный анализ по оценке прогностического значения мутаций гена *NOTCH1* и по определению влияния КК проводили с помощью *log-rank*-критерия. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами проведена оценка эффективности индукционной терапии (достижение полной ремиссии по окончании индукционной терапии (70-й день протокола ОЛЛ-2016), достижение редукции МОБ по окончании индукционной терапии, доля первично-рефрактерных форм, ранняя летальность и доля выполнения алло-ТГСК) у больных в зависимости от иммунофенотипа (табл. 2).

Несмотря на высокие показатели достижения полной ремиссии у больных разных иммунофенотипических групп, МОБ-отрицательный статус на 70-й день протокола в группах с ранними иммунофенотипами был достигнут лишь у половины больных: ЕТР – 57 %, near-ЕТР – 50 %. Ожидаемо количество выполненных алло-ТГСК было достоверно больше именно в этих группах.

На рис. 2, 3 представлены ОВ и БРВ больных в зависимости от иммунофенотипа. Показатели 3-летней ОВ и БРВ больных с ЕТР и near-ЕТР были статистически значимо ниже, чем у больных с более зрелыми иммунофенотипами.

Нами был проведен анализ внутригенных делеций гена *IKZF1* и аномалий в гене *NOTCH1* у 43 больных ретроспективной группы, дебютный материал пункта-

та костного мозга которых был сохранен в библиотеке в рамках исследовательского протокола ОЛЛ-2016.

Исследование методом фрагментного анализа было проведено у 43 (38 %) больных Т-ОЛЛ, но ни у одного больного внутригенных делеций к «горячим» точкам – $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-7$, $\Delta 4-8$ – не выявлено.

Мутации в гене *NOTCH1* обнаружены у 23 (53,5 %) из 43 больных. У 19 (83 %) из них выявлены делеции в гене *NOTCH1*, у 4 – инсерции. С учетом небольшой выборки для анализа больные были разделены на 3 группы

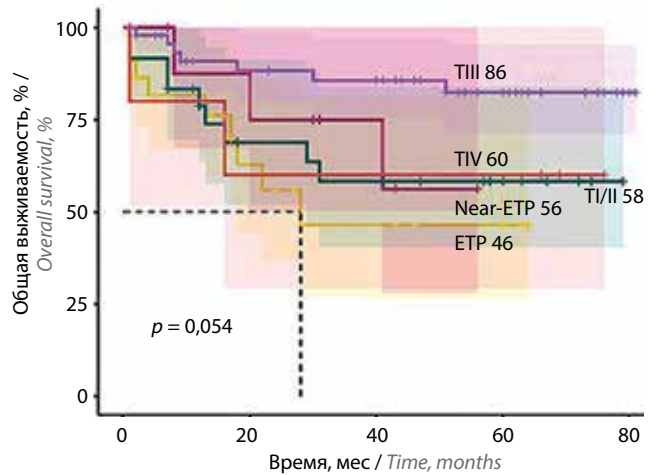


Рис. 2. Общая выживаемость больных Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от иммунофенотипа. Здесь и на рис. 3: ЕТР – вариант из ранних Т-клеточных предшественников
Fig. 2. Overall survival of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia depending on immunophenotype. Here and in Fig. 3: ETP – variant from early T-cell progenitors

Таблица 2. Индукционная эффективность в зависимости от иммунофенотипа

Table 2. Induction efficiency depending on immunophenotype

Показатель Parameter	ЕТР (n = 26)	Near-ЕТР (n = 10)	TI/II (n = 24)	TIII (n = 48)	TIV (n = 5)	Всего Total
Полная ремиссия, n/N (%) Complete remission, n/N (%)	22/23 (96)	8/10 (80)	21/22 (95)	46/47 (98)	4/4 (100)	101/106 (95)
МОБ-отрицательная ремиссия на 70-й день протокола, n/N (%) MRD-negative remission on 70 th day of protocol, n/N (%)	12/21 (57)	4/8 (50)	13/17 (76)	32/40 (80)	2/3 (66)	63/89 (70)
Первичная рефрактерность, n/N (%) Primary refractoriness, n/N (%)	1/23 (4)	2/10 (20)	1/22 (4,5)	1/47 (2)	0/4 (0)	5/106 (5)
Ранняя летальность, n/N (%) Early death, n/N (%)	3/26 (13)	0/10 (0)	2/24 (8)	1/48 (2)	1/5 (20)	7/113 (6)
Доля выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, n/N (%) Proportion of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, n/N (%)	13/26 (50)	4/10 (40)	4/24 (16)	3/48 (6,25)	1/5 (20)	25/113 (22)
3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	46	56	58	86	60	75
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year relapse-free survival, %	56	42	79	94	75	84

в зависимости от иммунофенотипа – ETP, near-ETP и non-ETP (объединены больные с вариантами T1/II, TIII и TIV) (табл. 3).

В группе без аномалий в гене *NOTCH1* погибли 9 (45 %) больных: 7 – вследствие резистентного течения или рецидива заболевания, 1 – в связи с инфици-

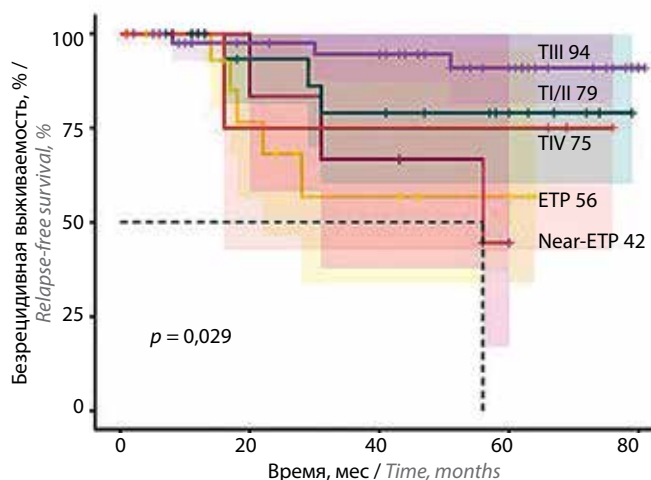


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных T-клеточным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от иммунофенотипа
Fig. 3. Relapse-free survival of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia depending on immunophenotype

рованием COVID-19 в рецидиве заболевания со сменой линии дифференцировки на острый мегакариобластный лейкоз, 1 – в ремиссии от инфекционных осложнений после алло-ТГСК. В этой группе 10 больных живы, находятся в состоянии ремиссии, у 1 больного развернутый рецидив заболевания.

В группе с аномалией в гене *NOTCH1* погибли 5 (21 %) больных: 1 – вследствие рецидива после алло-ТГСК со сменой линии дифференцировки на острый эритробластный лейкоз, 3 – от рефрактерного течения рецидива заболевания, 1 – вследствие первично-рефрактерного течения.

На рис. 4, 5 представлены ОВ и БРВ больных в зависимости от детекции аномалий в гене *NOTCH1*. Показатели ОВ и БРВ в группе с аномалиями в гене *NOTCH1* были статистически значимо лучше, чем в группе без аномалий.

Обсуждение

По данным международных исследований, факторами риска Т-ОЛЛ являются поражение центральной нервной системы, иммунофенотип ETP, персистенция МОБ на момент окончания индукционной терапии, а также наличие КК [4–7, 33–36].

Нами были получены статистически значимые различия при оценке 3-летней ОВ и БРВ у больных

Таблица 3. Индукционная эффективность в зависимости от иммунофенотипа и аномалий гена *NOTCH1*

Table 3. Induction efficiency depending on immunophenotype and *NOTCH1* gene abnormalities

Показатель Parameter	ETP (n = 12)		Near-ETP (n = 10)		Non-ETP (n = 21)	
	<i>NOTCH1+</i> (n = 5)	<i>NOTCH1–</i> (n = 7)	<i>NOTCH1+</i> (n = 4)	<i>NOTCH1–</i> (n = 6)	<i>NOTCH1+</i> (n = 14)	<i>NOTCH1–</i> (n = 7)
Полная ремиссия, n/N (%) Complete remission, n/N (%)	4 (80)	7 (100)	3 (75)	5 (83)	13 (93)	6 (86)
МОБ-отрицательная ремиссия на 70-й день протокола, n/N (%) MRD-negative remission on 70 th day of protocol, n/N (%)	3 (75)	4 (57)	3 (100)	2 (40)	11 (85)	5 (71)
Первичная рефрактерность, % Primary refractoriness, %	1	0	1	1	1	1
Ранняя летальность, % Early death, %	0	0	0	0	0	0
Доля выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, n (%) Proportion of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	5 (100)	5 (71)	1 (25)	3 (50)	3 (21)	1 (14)
3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	50	33	50	62,5	100	57
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year relapse-free survival, %	60	33	50	66	100	83

Примечание. ETP – вариант из ранних T-клеточных предшественников; *NOTCH1+* – детекция аномалий; *NOTCH1–* – отсутствие аномалий.

Note. ETP – variant from early T-cell progenitors; *NOTCH1+* – with anomalies; *NOTCH1–* – no anomalies.

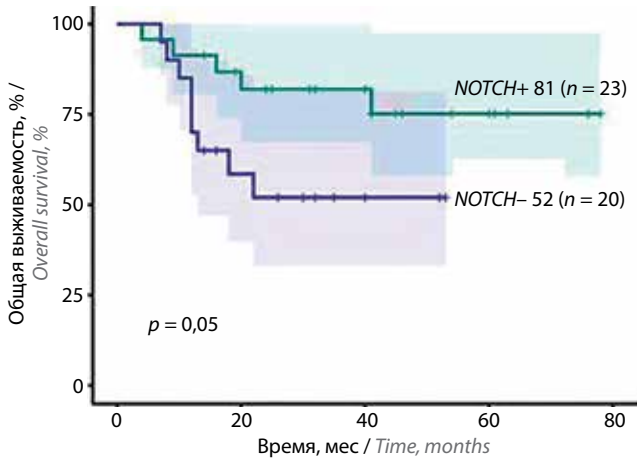


Рис. 4. Общая выживаемость больных Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от детекции аномалий в гене *NOTCH1*. Здесь и на рис. 5: *NOTCH1+* – детекция аномалий; *NOTCH1-* – отсутствие аномалий
Fig. 4. Overall survival of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia depending on the presence of *NOTCH1* abnormalities. Here and in Fig. 5: *NOTCH1+* – with anomalies; *NOTCH1-* – no anomalies

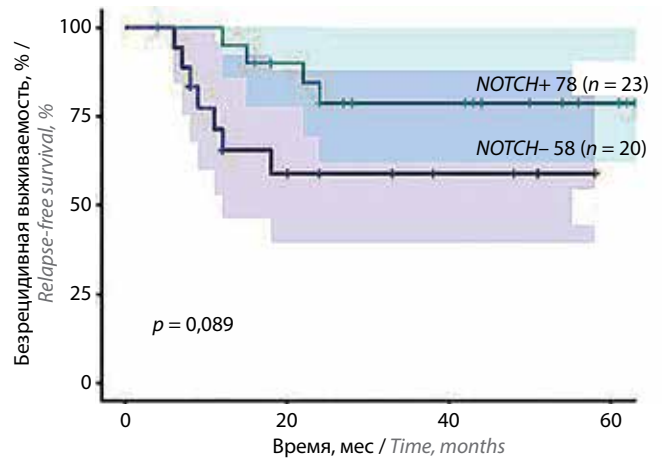


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от детекции аномалий в гене *NOTCH1*
Fig. 5. Relapse-free survival of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia depending on the presence of *NOTCH1* abnormalities

Т-ОЛЛ в различных группах. ОВ при варианте ЕТР составила 46 %, near-ЕТР – 56 %, Т1/II – 58 %, ТIII – 86 %, ТIV – 60 % ($p = 0,054$) (см. рис. 2). БРВ при ЕТР составила 56 %, near-ЕТР – 42 %, Т1/II – 79 %, ТIII – 94 %, ТIV – 75 % ($p = 0,029$) (см. рис. 3).

Аномальный кариотип встречался наиболее часто в группах ЕТР (у 21 (80,7 %) больного) и near-ЕТР (у 6 (60 %)). При этом КК были также наиболее часто детектируемы именно при ранних вариантах Т-ОЛЛ: при ЕТР – у 11 (52 %) больных, при near-ЕТР – у 4 (66,6 %) и при Т1/II – у 5 (55 %). Потенциальную прогностическую ценность стандартного кариотипирования при Т-ОЛЛ предстоит изучить в рамках многофакторного анализа в целях принятия решения о необходимости интенсификации терапии для больных с КК.

Различными исследовательскими группами было подтверждено, что мутации в гене *NOTCH1* играют важную роль в патогенезе Т-ОЛЛ, но их прогностическое значение остается спорным. Результаты исследований ALL-BFM 2000 и GRAALL-2003 показали, что мутации в *NOTCH1* коррелируют с отсутствием МОБ после окончания индукционной терапии и благоприятными долгосрочными результатами терапии [41, 42]. В исследовании голландской группы EORTC, наоборот, не продемонстрировано клинически значимых различий в результатах терапии больных в зависимости от мутационного статуса *NOTCH1* [11, 14]. Данные нашего исследования показывают, что у больных с аномалиями *NOTCH1* чаще наблюдается ответ на стандартную химиотерапию и МОБ-отрицательный статус, за счет чего имеются более благоприятные долгосрочные результаты терапии.

Трехлетняя ОВ больных в зависимости от наличия мутаций в гене *NOTCH1* составила в группе с аномалиями 81 %, без аномалий – 52 %, что было статисти-

чески значимо ($p = 0,05$) (см. рис. 4). Трехлетняя БРВ больных в зависимости от наличия мутаций в гене *NOTCH1* составила в группе с аномалиями 78 %, без аномалий – 58 %, и, несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,089$), прослеживается тенденция к ухудшению показателей БРВ в группе с отсутствием аномалий (см. рис. 5).

Аномалии в гене *IKZF1*, по данным мировых исследований, являются редкостью у больных Т-ОЛЛ. В нашем исследовании ни у одного больного аномалии в гене *IKZF1* не обнаружены, что может быть связано как с недостаточно большой выборкой, так и с различиями в методе определения и характеристике самих аномалий.

Нами была проведена оценка корреляции персистенции МОБ с иммунофенотипическим вариантом Т-ОЛЛ. Исследование МОБ в зависимости от иммунофенотипа методом проточной цитофлуориметрии проведено у 89 больных на 70-й день терапии. Статистически значимые результаты не получены (χ^2 -критерий $p = 0,074$). Возможно, при увеличении числа больных в анализируемых группах мы сможем продемонстрировать, что клиренс МОБ у больных с ранними иммунофенотипами более торпидный.

По данным международных исследований с крупной выборкой больных, большое количество неблагоприятных исходов и первично-рефрактерных форм встречается именно в группе ЕТР [4–7, 33–36]. Однако в нашем исследовании с небольшой выборкой пациентов не выявлена такая корреляция. В этой же группе больных наиболее часто сохраняется персистенция МОБ на момент завершения индукции, что согласуется с результатами нашего исследования: больные групп ЕТР и near-ЕТР имеют плохой клиренс опухолевых клеток по данным оценки МОБ (у 43 % больных с ЕТР и у 50 % с near-ЕТР сохраняется персистенция МОБ по окончании индукционного этапа терапии).

Это, вероятно, ассоциировано с развитием рецидивов вследствие химиорезистентности, что подтверждается результатами зарубежных исследований, таких как AIEOP-BFM ALL 2000 [43], DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 и 11-001 [44]. Для этих групп больных необходима более ранняя интенсификация и оправдано применение новых стратегий для улучшения долгосрочных результатов терапии, например использование таргетных препаратов в индукции. Доклинические данные показали, что добавление ингибиторов BCL-2 и BCL-X к терапии для сенсibilизации опухолевых клеток к эффектам цитотоксической химиотерапии может улучшить результаты лечения, в том числе при рефрактерных и рецидивных формах Т-ОЛЛ [45–47]. Другим вариантом интенсификации терапии, базирующимся на иммунных механизмах воздействия на опухоль, является выполнение алло-ТГСК. Эта опция включена в стандарты терапии для больных с ЕТР, однако с учетом полученных нами данных стоит рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК в 1-й ремиссии заболевания и для больных с near-ЕТР.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что наиболее неблагоприятными прогностическими факторами для Т-ОЛЛ являются:

- ранние иммуноварианты, особенно новые выделенные варианты ЕТР и near-ЕТР;
- отсутствие аномалий в гене *NOTCH1*.

Необходимо провести мультифакторный анализ с участием большего числа больных, чтобы подтвердить полученные результаты.

С учетом крайне разнообразного молекулярного ландшафта, характерного для бластной популяции при Т-ОЛЛ, дальнейшее исследование патогенетических аспектов в мутированных клетках у больных этой группы является необходимым для создания универсальных факторов прогноза при проведении химиотерапии, разработки единой диагностической панели, которая в последующем поможет определить группу больных для таргетной и иммунотерапии, а также для разработки новых эффективных подходов к терапии и внедрения их в рутинную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0
2. Wood B.L., Winter S.S., Dunsmore K.P. et al. T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the early thymic precursor (ETP) immunophenotype, and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood* 2016;127(15):1863–9. DOI: 10.1182/blood-2015-08-661702
3. 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. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. ALL-IC BFM 2002 protocol: treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2022;15(2):119–29. (In Russ.).
4. Morita K., Jain N., Kantarjian H. et al. Outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Focus on near-ETP phenotype and differential impact of nelarabine. *Am J Hematol* 2021;96(5):589–98. DOI: 10.1002/ajh.26144
5. Genescà E., Morgades M., González-Gil C. et al. Adverse prognostic impact of complex karyotype (≥ 3 cytogenetic alterations) in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leuk Res* 2021;109:106612. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106612
6. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. и др. Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022;9(4):107–13. Korkina Yu.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I. et al. early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2022;9(4):107–13. (In Russ.).
7. Abaza Y., M Kantarjian H., Faderl S. et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93(1):91–9. DOI: 10.1002/ajh.24947
8. Marks D.I., Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(9):1134–42. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692608
9. Zheng R., Li M., Wang S., Liu Y. Advances of target therapy on NOTCH1 signaling pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2020;9(1):31. DOI: 10.1186/s40164-020-00187-x
10. Weng A.P., Ferrando A.A., Lee W. et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306(5694):269–71. DOI: 10.1126/science.1102160
11. Clappier E., Collette S., Gardel N. et al. *NOTCH1* and *FBXW7* mutations have a favorable impact on early response to treatment, but not on outcome, in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treated on EORTC trials 58881 and 58951. *Leukemia* 2010;24(12):2023–31. DOI: 10.1038/leu.2010.205
12. Cox C., Zimmermann M., Stanulla M. et al. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. *Leukemia* 2010;24(12):2005–13. DOI: 10.1038/leu.2010.203
13. Larson Gedman A., Chen Q., Kugel Desmoulin S. et al. The impact of NOTCH1, FBW7 and PTEN mutations on prognosis and downstream signaling in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 2009;23(8):1417–25. DOI: 10.1038/leu.2009.64
14. Zuurbier L., Homminga I., Calvert V. et al. *NOTCH1* and/or *FBXW7* mutations predict for initial good prednisone response but not for improved outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on DCOG or COALL protocols. *Leukemia* 2010;24(12):2014–22. DOI: 10.1038/leu.2010.204

15. Asnafi V., Buzyn A., Le Noir S. et al. *NOTCH1/FBXW7* mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009;113(17):3918–24. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184069
16. Baldus C.D., Thibaut J., Goekbuget N. et al. Prognostic implications of *NOTCH1* and *FBXW7* mutations in adult acute T-lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009;94(10):1383–90. DOI: 10.3324/haematol.2008.005272
17. Jenkinson S., Koo K., Mansour M.R. et al. Impact of *NOTCH1/FBXW7* mutations on outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on the MRC UKALL 2003 trial. *Leukemia* 2013;27(1):41–7. DOI: 10.1038/leu.2012.176
18. Mansour M.R., Sulis M.L., Duke V. et al. Prognostic implications of *NOTCH1* and *FBXW7* mutations in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALLXII/ECOG E2993 protocol. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4352–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.0996
19. Wu C.Y., Li Y.L., Dong X.Y. et al. Characteristics and prognostic effects of *NOTCH1/FBXW7* gene mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2022; 102(25):1910–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211025-02358
20. Georgopoulos K., Bigby M., Wang J.H. et al. The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages. *Cell* 1994;79(1):143–56. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90407-3
21. Olsson L., Johansson B. Ikaros and leukaemia. *Br J Haematol* 2015;169(4):479–91. DOI: 10.1111/bjh.13342
22. Kuiper R.P., Waanders E., van der Velden V.H. et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010;24(7):1258–64. DOI: 10.1038/leu.2010.87
23. Rebollo A., Schmitt C. Ikaros, Aiolos and Helios: transcription regulators and lymphoid malignancies. *Immunol Cell Biol* 2003;81(3):171–5. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2003.01159.x
24. Mullighan C.G., Su X., Zhang J. et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470–80. DOI: 10.1056/NEJMoa0808253
25. Mullighan C.G., Goorha S., Radtke I. et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446(7137):758–64. DOI: 10.1038/nature05690
26. Kobitzsch B., Gökbuget N., Schwartz S. et al. Loss-of-function but not dominant-negative intragenic IKZF1 deletions are associated with an adverse prognosis in adult BCR-ABL-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017;102(10):1739–47. DOI: 10.3324/haematol.2016.161273
27. Marçais A., Jeannot R., Hernandez L. et al. Genetic inactivation of Ikaros is a rare event in human T-ALL. *Leuk Res* 2010;34(4):426–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.09.012
28. Witkowski M.T., Cimmino L., Hu Y. et al. Activated Notch counteracts Ikaros tumor suppression in mouse and human T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(6):1301–11. DOI: 10.1038/leu.2015.27
29. Yali D., Bing H., Jonathon P. et al. Regulation of heterochromatin landscape in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2021;138(1):2217. DOI: 10.1182/blood-2021-154388
30. Xia R., Cheng Y., Han X. et al. Ikaros proteins in tumor: current perspectives and new developments. *Front Mol Biosci* 2021;8:788440. DOI: 10.3389/fmolb.2021.788440
31. Mortuza F.Y., Papaioannou M., Moreira I.M. et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1094–104. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.1094
32. Pemmaraju N., Kantarjian H., Jorgensen J.L. et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol* 2017;92(3):279–85. DOI: 10.1002/ajh.24629
33. Xu M., Liu H., Liu Y. et al. Gene mutations and pretransplant minimal residual disease predict risk of relapse in adult patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for T cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;60(11):2744–53. DOI: 10.1080/10428194.2019.1597270
34. Wang H., Zhou Y., Huang X. et al. Minimal residual disease level determined by flow cytometry provides reliable risk stratification in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2021;193(6):1096–104. DOI: 10.1111/bjh.17424
35. Гальцева И.В. Стратегия мониторинга минимальной остаточной болезни у больных острыми лейкозами методом мультипараметрической проточной цитометрии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2022. 45 с.
Galtseva I.V. Minimal residual disease monitoring in patients with acute leukemia using multiparametric flow cytometry. *Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2022. 45 p. (In Russ.)*.
36. Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В. и др. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(4):539–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-539-555
Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. et al. Prognostic value of minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(4):539–55. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-539-555
37. Bene M.C., 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.
38. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
39. Caye A., Beldjord K., Mass-Malo K. et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of IKZF1 intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98(4):597–601. DOI: 10.3324/haematol.2012.073965
40. Campregher P.V., Petroni R.C., Muto N.H. et al. A novel assay for the identification of NOTCH1 PEST domain mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Biomed Res Int* 2016;2016:4247908. DOI: 10.1155/2016/4247908
41. Breit S., Stanulla M., Flohr T. et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108(4):1151–7. DOI: 10.1182/blood-2005-12-4956
42. Trinquand A., Tanguy-Schmidt A., Ben Abdelali R. et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4333–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5292
43. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
44. Burns M.A., Place A.E., Stevenson K.E. et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(1):e28719. DOI: 10.1002/pbc.28719
45. Chonghaile T.N., Roderick J.E., Glenfield C. et al. Maturation stage of T-cell acute lymphoblastic leukemia determines BCL-2 versus BCL-XL dependence and sensitivity to ABT-199. *Cancer Discov* 2014;4(9):1074–87. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0353
46. Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В. и др. Применение венетоклакса в сочетании с децитabiном в лечении резистентных форм, рецидивов и персистенции МРБ при остром Т-лимфобластном лейкозе у взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(1):64–5.
Gavrilina O.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V. et al. The use of venetoclax with decitabine in the treatment of resistant forms, relapses and MRD persistence in adult acute T-lymphoblastic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(1):64–5. (In Russ.).

47. Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V. et al.
Venetoclax plus decitabine in the treatment of MRD-persistent

and relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia. EHA
2020;294346:EP427.

Вклад авторов

А.Н. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, выполнение лабораторной части исследований, статистический анализ, написание текста статьи;

О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна, научное редактирование статьи;

Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, выполнение лабораторной части исследований;

Б.В. Бидерман: выполнение лабораторной части исследований, разработка дизайна, научное редактирование статьи;

Т.Н. Обухова, И.В. Гальцева, В.Н. Двирник, Е.И. Захарько: выполнение лабораторной части исследований, научное редактирование статьи;

А.Б. Судариков, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.N. Vasileva: reviewing of publications on the article's topic, laboratory part of research, statistical analysis, article writing;

O.A. Aleshina: reviewing of publications on the article's topic, research design development, article editing;

E.S. Kotova: reviewing of publications on the article's topic, laboratory part of research;

B.V. Biderman: laboratory part of research, research design development, article editing;

T.N. Obukhova I.V. Galtseva, V.N. Dvirnik, E.I. Zakharko: laboratory part of research, article editing;

A.B. Sudarikov, E.N. Parovichnikova: research design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Васильева / A.N. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Е.С. Котова / E.S. Kotova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

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

В.Н. Двирник / V.N. Dvirnik: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Е.И. Захарько / E.I. Zakharko: <https://orcid.org/0000-0002-1884-352X>

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

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: 23.01.2024. Принята к публикации: 27.02.2024.

Article submitted: 23.01.2024. Accepted for publication: 27.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-26-33>

Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы

Г.А. Раджабова¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, Ю.Е. Рябухина³, М.И. Савельева⁴, Ш.П. Абдуллаев⁵, О.Д. Гурьева², П.А. Зейналова^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Большим достижением в лечении высокоагрессивных неходжкинских лимфом и острого лимфобластного лейкоза стало включение в протоколы терапии высокодозного (1000–5000 мг/м²) метотрексата. Подобный подход позволил существенно повысить показатели многолетней выживаемости больных, но оказался сопряжен с токсичностью лечения, требующей проведения сопроводительной терапии. Поиск факторов, которые могли бы предопределить развитие токсичности, позволил выделить гены, участвующие в метаболизме (например, *MTHFR*) или транспорте (*SLC01B1*) метотрексата. Дальнейший анализ метаболизма метотрексата, определение дополнительных генов, участвующих в элиминации этого препарата, позволят более эффективно профилактировать и лечить токсические осложнения, сопряженные с противоопухолевыми эффектами метотрексата.

Цель исследования – изучение генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в метаболизме метотрексата, и ассоциированной с ними токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза и неходжкинских лимфом у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ данных в специализированных медицинских базах PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, Google Scholar с 2001 по 2024 г.

Результаты. Основными предикторами токсичности при использовании высокодозного метотрексата являются полиморфизмы генов *MTHFR*, *SLC01B1* и *ARID5B*.

Заключение. Несмотря на противоречивые данные, представленные в литературе, следует принимать во внимание обнаруживаемые полиморфизмы при проведении лечения высокодозным метотрексатом и своевременно выполнять сопроводительную терапию, направленную на предотвращение выраженной токсичности.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, высокодозный метотрексат, токсичность метотрексата, фармакогенетика метотрексата

Для цитирования: Раджабова Г.А., Валиев Т.Т., Рябухина Ю.Е. и др. Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(2):26–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-26-33>

Genetic polymorphisms as predictors of methotrexate toxicity: literature review

G.A. Radzhabova¹, T.T. Valiev^{1,2}, Yu.E. Ryabukhina³, M.I. Savelyeva⁴, Sh.P. Abdullaev⁵, O.D. Gurieva², P.A. Zeynalova^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

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

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. A significant advancement in the treatment of high-grade aggressive non-Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemia is the inclusion of high-dose (1000–5000 mg/m²) methotrexate in the treatment protocol. This approach has significantly increased the long-term survival rate, but it has been associated with toxicity, requiring supportive care. Factors that predict toxicity were identified, including genes involved in the metabolism (*MTHFR*) or transport (*SLCO1B1*) of methotrexate. The analysis of methotrexate metabolism has identified additional genes responsible for the elimination of this drug, allowing for more effective prevention and treatment of methotrexate-associated toxicity.

Aim. To study the genetic polymorphisms of enzymes involved in the methotrexate metabolism and associated toxicity in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas.

Materials and methods. Data were analyzed in specialized medical databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, and Google Scholar from 2001 to 2024.

Results. The main predictors of high-dose methotrexate-associated toxicity are gene polymorphisms in *MTHFR*, *SLCO1B1*, *ARID5B*.

Conclusion. Despite the contradictory data presented in the literature, it is important to consider the detection of polymorphisms during high-dose methotrexate treatment in order to administer timely supportive care and prevent significant toxicity.

Keywords: genetic polymorphisms, high-dose methotrexate, methotrexate toxicity, methotrexate pharmacogenetics

For citation: Radzhabova G.A., Valiev T.T., Ryabukhina Yu.E. et al. Genetic polymorphisms as predictors of methotrexate toxicity: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):26–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-26-33>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у детей, при котором происходит нарушение дифференцировки В- и/или Т-клеток [1]. В России только лишь за 2020 г. было зарегистрировано 1469 новых случаев ОЛЛ у детей, что составило 29,3 % всех случаев злокачественных новообразований; в мире за этот же год был диагностирован 80 491 случай острого лейкоза [2].

Результаты лечения ОЛЛ за последние десятилетия существенно улучшились, но по-прежнему зависят от возраста больного. Так, показатели выживаемости подростков и молодых взрослых с ОЛЛ ниже таковых у лиц более младшего возраста, что, по мнению S.P. Hunger и C.G. Mullighan, может быть связано с большей распространенностью генетически неблагоприятных событий, определяющих высокий риск развития рецидива ОЛЛ (транслокации t(4;11), t(9;22), гиподиплоидный набор хромосом и др.), более высокой частотой сопутствующей патологии, не позволяющей переносить высокоинтенсивную терапию. Не менее важны при проведении терапии ОЛЛ и социальные факторы, например отсутствие родительского контроля за приверженностью к терапии [3].

Тем не менее 5-летняя общая выживаемость при первичном ОЛЛ среди лиц до 18 лет в развитых странах достигла более чем 90 % [4], хотя еще 50 лет назад достижение 2-летней общей выживаемости при ОЛЛ в данной возрастной группе больных не превышало 20 % при терапевтической комбинации 6-меркаптопурина и метотрексата (MTX) [5]. Такой высокий уровень эффективности лечения лейкозов был достигнут благодаря разработке и внедрению строгих протоколов ведущими исследова-

тельскими группами, такими как BFM, NOPHO, COG, POG, CCLG и др. [5].

В России в настоящее время ведутся многоцентровые исследования эффективности и токсичности протоколов ALL IC-BFM 2009 и ALL-MB 2015. В данных протоколах используется МТХ в различных комбинациях с другими препаратами. В протоколе ALL IC-BFM 2009 МТХ применяется в высоких дозах (2000 или 5000 мг/м²), что определяется иммунофенотипом лейкоэмических бластных клеток и факторами прогноза. По данным S. Pavlovic и соавт., у 75 % пациентов в ходе лечения высокодозным МТХ (HD-MTX) развиваются побочные эффекты, а у 1–3 % осложнения могут оказаться фатальными [6]. Такие побочные эффекты, как гепато-, дермато-, нефро- и миелотоксичность, а также гастроинтестинальная токсичность, объясняются недостаточной специфичностью действия МТХ и длительностью проведения терапии [7]. Однако следует отметить, что не все пациенты одинаково реагируют на введение этого препарата, поэтому эффективность и токсичность МТХ могут отличаться у разных людей, что можно объяснить различиями в последовательности генов, отвечающих за метаболизм МТХ [8].

Изучение полиморфизмов генов может помочь заранее определить вероятность развития терапевтических и токсических эффектов, в основе которых лежит превращение МТХ в активные (метотрексат полиглутамат (МТХ-PG)) и/или неактивные (7-гидроксиметотрексат) метаболиты [9].

Противоопухолевые эффекты метотрексата

Механизм действия МТХ направлен на подавление синтеза нуклеиновых кислот в опухолевой клетке за счет формирования субстратного (фолатного)

дефицита. МТХ выступает как антифолатный метаболит: попадая в клетку благодаря белкам-транспортерам человеческого восстановленного фолата (RFC1 и SLC19A1), МТХ под действием фермента фолилполиглютаматсинтетазы (FPGS) превращается в МТХ-PG [10]. Последний образуется путем последовательного добавления молекул глутамата к гамма-карбоксильным группам фолатов и МТХ, тем самым усиливая ингибирующий эффект на целевые ферменты [11]. Как МТХ, так и особенно МТХ-PG, ингибируют фермент дигидрофолатредуктазу, который катализирует превращение дигидрофолата в тетрагидрофолат, активную форму фолиевой кислоты [12]. Кроме этого, МТХ-PG дополнительно ингибирует пуриновый синтез тимидилатсинтетазы *de novo*, тем самым подавляя синтез ДНК и оказывая цитотоксический эффект (рис. 1) [13].

Роль генов белков-транспортеров в противоопухолевой активности и токсичности метотрексата

Белки-транспортеры МТХ (RFC1 и SLC19A1) играют решающую роль в его транспортировке в клетку, а полиморфизм RFC1 80G>A (rs1051266) представляет собой распространенный одиночный нуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP), встречающийся в экзоне 2 гена *RFC1* [14]. В результате указанного полиморфизма происходит замена гуанина на аденин в нуклеотиде 80, что, в свою очередь, приводит к замене аргинина на гистидин в белковом остатке 27, и вследствие этих изменений снижается транспорт антифолатных химиотерапевтических препаратов [15]. И здесь должен напрашиваться вывод о том, что RFC1 80G>A приводит к увеличению токсичности МТХ из-за его более медленного выведения из клетки, однако в настоящее время этот вопрос остается довольно спорным. Так, некоторые исследователи обнаружили, что этот полиморфизм не связан с усилением токсичности, а даже, наоборот, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость при ОЛЛ [16]; другие же утверждают, что при наличии данного полиморфизма высок риск развития гепатотоксичности [17] и миелотоксичности [18]. Такие противоречивые

данные можно объяснить малой выборкой пациентов для анализа, различиями в их этническом происхождении и шкалах токсичности, используемых при анализе полученных результатов. Следовательно, включение большего числа больных в исследование и унификация научного поиска позволят получить более достоверные данные [19].

Еще одним переносчиком МТХ является полипептид 1, транспортирующий органические анионы (OATP1B1) и являющийся продуктом экспрессии гена *SLCO1B1* [20]. Впервые взаимосвязь между наличием полиморфизмов *SLCO1B1* и усилением токсичности МТХ установлена в работе L.R. Treviño и соавт. Полипептид 1 локализован на синусоидальной мембране гепатоцитов и опосредует захват субстратов из синусоидальной крови, что приводит к их выведению, вероятно, посредством желчеотделения, таким образом, активность полипептида 1 тесно связана с клиренсом МТХ [21]. Более того, результаты работы L.R. Treviño и соавт. подтвердились в исследованиях как *in vitro* [22], так и *in vivo* на моделях трансгенных мышей, где *SLCO1B1* действительно показал себя как важный переносчик, ограничивая скорость элиминации МТХ из плазмы [23].

Полиморфизмы генов элиминации метотрексата из клетки

Не менее важным процессом в метаболизме МТХ является его выведение, которое осуществляется АТФ-связывающими транспортными белками семейства ABC (ATP-binding cassette transporters). Данные белки располагаются на цитоплазматической мембране клетки и способны выводить различные вещества с помощью энергии, получаемой при гидролизе АТФ; семейство ABC включает подсемейства, в которые, в свою очередь, входят множество видов белков [24]. Р-гликопротеин (ABCB1) – первый белок из семейства ABC, который был описан у человека, и, пожалуй, самый известный [25]. Его также называют белком множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance protein 1, MDR1) [26]. Он обнаружен в энтероцитах (элиминирует вещества из клетки в просвет кишечника), гепатоцитах (выводит вещества в желчь),

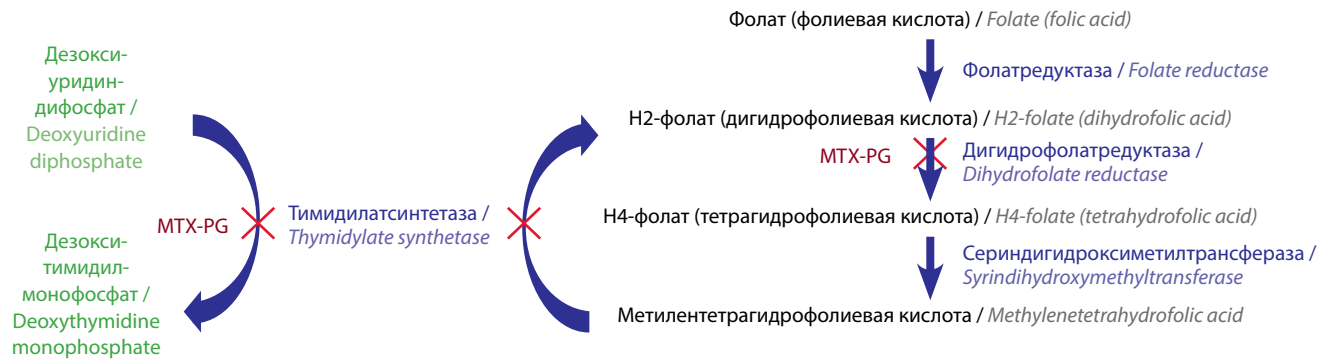


Рис. 1. Роль и место метотрексата в синтезе фолатов и тимидилового нуклеотида. МТХ-PG – метотрексат полиглютамат
 Fig. 1. The role and place of methotrexate in the synthesis of folates and thymidyl nucleotide. МТХ-PG – methotrexate polyglutamate

клетках проксимальных почечных канальцев (активная секреция в мочу) и эндотелиоцитах гематоэнцефалического, гематоовариального, гематоплацентарного и гематотестикулярного барьеров [27], т. е. играет важную роль в метаболизме лекарственных препаратов, в том числе МТХ. В гене *ABCB1* человека выявлено более 50 генетических мутаций [28], наиболее частые из которых – С3435Т и G2677Т/А [29, 30]. Еще в 2009 г. N. V. Karathanasis и соавт. сделали вывод о том, что полиморфизмы гена *ABCB1*, особенно 3435С>Т и 2677G>Т, приводят к снижению уровня экспрессии Р-гликопротеина в нормальных тканях, что может вызвать повышение концентрации МТХ в плазме [31]. К такому же выводу пришли В. Faganel Kotnik и соавт.: генетические мутации *ABCB1*, особенно С3435Т, приводят к изменению чувствительности лейкоцитарных клеток к МТХ, что влияет на токсичность и эффективность лечения ОЛЛ [32]. В 2015 г. было проведено исследование, включившее 178 больных ОЛЛ, у которых анализировались полиморфизмы *ABCB1*. Оказалось, что концентрация МТХ на 24-й час от начала введения препарата при проведении его лекарственного мониторинга в сыворотке крови у пациентов с генотипами ТТ и ТА на 2677G >Т/А была выше, чем у носителей других генотипов ($p < 0,05$). Также 24-часовая концентрация МТХ у пациентов с генотипами ТТ и СТ на 3435С>Т была статистически значимо выше, чем у носителей генотипов СС ($p < 0,05$). Дополнительно было установлено, что полиморфизмы *ABCB1* ассоциированы с повышенным риском гепатотоксичности и инфекционных осложнений [33].

Полиморфизмы генов белков-ферментов, участвующих в метаболизме метотрексата

После того как МТХ попадает в клетку, под действием FPGS образуется МТХ-PG. Эта реакция обратима: с помощью фермента гамма-глутамилгидролазы (GGH) МТХ-PG снова превращается в МТХ [34]. У больных, получающих МТХ по поводу ревматоидного артрита, ученые обнаружили, что при наличии полиморфизма в гене *FPGS* (rs1544105 G>A) наблюдается плохой ответ на терапию МТХ [35, 36], а S. G. Liu и соавт. это подтвердили: у пациентов с наличием полиморфизма в данном гене оказался более низкий уровень FPGS в клетке [37]. Уже через год S. Wang и соавт. изучили корреляцию генетических полиморфизмов *FPGS*, *GGH*, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) с уровнями МТХ в сыворотке крови у 91 ребенка с ОЛЛ. Было показано, что уровень МТХ в сыворотке крови выше у носителей полиморфизмов *FPGS* (rs1544105 G>A), *GGH* (rs3758149 C>T) и *MTHFR* (rs1801133 C>T), что еще раз указывает на важность фармакогенетических исследований для прогнозирования токсичности МТХ и своевременного назначения/коррекции сопроводительной терапии [38].

Дигидрофолатредуктаза (DHFR) – ключевой фермент в метаболизме фолиевой кислоты, восстанавли-

вающий дигидрофолат в тетрагидрофолат (см. рис. 1), и основная «точка приложения» МТХ и МТХ-PG [39]. Как и в других работах, исследователи пытались найти взаимосвязь между полиморфизмами этого фермента и токсичностью МТХ, но результаты оказались весьма противоречивыми. Генотипирование *DHFR* 829С>Т, проведенное у 105 детей с ОЛЛ, не выявило прямой связи с токсичностью МТХ, но показало ассоциацию полиморфизма GGH 401С>Т с миелотоксичностью при терапии HD-МТХ, которая проявляется тяжелой лейкопенией и тромбоцитопенией [40]. В 2009 г. также была обнаружена взаимосвязь между делецией в 19-й паре нуклеотидов в гене фермента *DHFR* и гепатотоксичностью при терапии ОЛЛ у взрослых [41], однако в работе F. Cerpi и соавт. корреляция полиморфизмов *DHFR* (SNPs A-680C, A-317G и C-35T) с показателями бессобытийной выживаемости больных ОЛЛ, а также с токсичностью проводимой терапии не установлена [42].

Тимидилатсинтетаза (TYMS) – важный фермент в синтезе тимидилового нуклеотида и цикле метаболизма фолиевой кислоты. Активность TYMS подавляется МТХ-PG (см. рис. 1). Наиболее известным полиморфизмом на сегодняшний день является TSER 2R/3R (rs45445694), представленный вариациями числа тандемных повторов 28-нуклеотидной последовательности (CCGCGCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCG) в энхансере 5'-нетранслируемой области гена *TYMS* (Thymidylate Synthase Enhancer Repeat), TYMS 6bp del/ins (rs34489327), делецией/инсерцией 6 пар оснований (TTAAAG) в 1494-нуклеотидной последовательности 3'-нетранслируемой области гена *TYMS* [43] и заменой нуклеотида 12 G>C в повторах аллеля 3R (3RG-3RC) [44]. Метаанализ, проведенный в 2018 г. N. Oosterom и соавт., не обнаружил значимой корреляции развития мукозита полости рта, индуцированного МТХ, с полиморфизмами TYMS 6bp del/ins и TSER 2R/3R. В данном исследовании была выявлена взаимосвязь между низкой экспрессией TYMS и развитием мукозита, но статистическая значимость не получена [45]. M. Cwiklinska и соавт. сообщили о повышенном эметогенном риске у лиц с генотипом 2R/3R гена *TYMS*, а также риске рвоты и гепатотоксичности у лиц с гомозиготным аллелем 3R [17]. Однако результаты данного исследования оказались противоречивыми, поскольку отмеченная гепатотоксичность скорее была связана с полиморфизмами *SLC19A1* 80G>A и *MTHFR* 677C>T, чем только лишь с одним полиморфизмом гена *TYMS*.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) – фермент, который превращает 5,10-СН₂-ТНФ, необходимый для синтеза пуринов и тимидилового нуклеотида, в 5-СН-ТНФ, используемый для синтеза белка и метилирования нуклеиновых кислот (рис. 2); при этом структурные или функциональные изменения в *MTHFR* могут повлечь за собой выраженное повреждение клеток или даже их гибель [46]. Для гена *MTHFR* описано множество полиморфизмов, но наиболее изученными являются С677Т и А1298С, которые приводят

к снижению стабильности и функции фермента *MTHFR*, тем самым влияя на метаболизм *MTX* [47]. В 2012 г. E. Lopez-Lopez и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 24 исследований. В них изучались SNP *MTHFR* и токсичность, связанная с *MTX*, у педиатрических пациентов с ОЛЛ. Авторы отметили, что прямой зависимости между наличием полиморфизма *C677T* и повышением уровня *MTX* в плазме, увеличением частоты развития мукозитов и гепатотоксичности, а также миелотоксичности нет [48].

При анализе влияния полиморфизма *A1298C* гена *MTHFR* на показатели токсичности *MTX* прямая корреляционная связь не установлена, но был отмечен умеренный защитный эффект в отношении миелотоксичности [48]. Полиморфизм *A1298C* приводит к замене глутамата на аланин, что, в свою очередь, запускает цепь реакций: снижение активности *MTHFR* → увеличение количества субстратов *TYMS* → активация синтеза ДНК → снижение развития побочных эффектов [49].

Спустя 10 лет Y. Tan и соавт. также изучили этот вопрос, исследовав генотипы 271 больного ОЛЛ, получающего терапию *HD-MTX*, и подтвердили некоторые выводы, сделанные E. Lopez-Lopez и соавт. [48]: полиморфизмы гена *MTHFR C677T* и *A1298C* не коррелируют с концентрацией *MTX* в сыворотке крови через 48 ч от начала введения препарата ($p > 0,05$); не отмечено повышения частоты случаев гепато- и гастроинтестинальной токсичности у детей с гетерозиготной мутацией (AC)+CC *MTHFR A1298C* [47]. Относительно полиморфизма *C677T* Y. Tan и соавт. пришли к выводу, что риск гепатотоксичности (отношение шансов (ОШ) 1,656; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,179–2,324; $p < 0,05$) и мукозитов (ОШ 1,508; 95 % ДИ 1,042–2,183; $p < 0,05$) был в 1,6 и 1,5 раза выше для гетерозиготного мутантного (СТ) и гомозиготного мутантного (ТТ) типа, чем для «дикого» (СС). У детей группы низкого риска ОЛЛ риск гепатотоксичности был выше в 6 раз (ОШ 6,067; 95 % ДИ 1,183–31,102;

$p < 0,05$) для гомозигот и почти в 0,5 раза (ОШ 0,498; 95 % ДИ 0,251–0,989; $p < 0,05$) для гетерозигот, чем у носителей «дикого» типа. Кроме этого, риск повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта был почти в 2 раза выше у детей группы высокого риска с генотипом СТ+ТТ, чем у детей с «диким» генотипом (ОШ 1,906; 95 % ДИ 1,033–3,518; $p < 0,05$) [47]. Похожие выводы сделали M. Zhao и соавт. в 2016 г. [50] и J. Nan и соавт. в 2021 г. [51]: *MTHFR C677T* положительно коррелировал с риском развития тяжелой гепато-, миелотоксичности и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме связи с токсичностью R. P. Ojha и соавт. выявили корреляцию наличия полиморфизма *MTHFR C677T* с увеличением риска летального исхода по сравнению с пациентами, у которых был «дикий» тип этого гена [52]. Таким образом, если дальнейшие исследования выявят убедительные доказательства взаимосвязи между *MTHFR C677T* и летальным исходом при ОЛЛ, генотипирование *MTHFR 677* при постановке диагноза может дополнить существующие факторы риска и индивидуализировать терапию.

Полиморфизмы гена *ARID5B*

Ген *ARID5B* кодирует последовательность аминокислот, богатых адениловыми и тимидиловыми нуклеотидами в интерактивном домене белка 5B (ARID), который играет важную роль в росте клеток и дифференцировке предшественников В-лимфоцитов [53]. H. Xu и соавт. обнаружили, что снижение уровня *ARID5B* приводит к ингибированию пролиферации клеток, остановке клеточного цикла и устойчивости к действию антиметаболитов (6-меркаптопурина и *MTX*) [54]. В исследовании 2014 г. SNP гена *ARID5B* (rs4948502, rs4948496 и rs4948487) показана значимая ассоциация с уровнем *MTX* в сыворотке крови (у пациентов, получавших *MTX* в дозе 2000 мг/м²) и его метаболита, 7-ОН-*MTX*, а также с развитием гипопро-теинемии [55, 56].

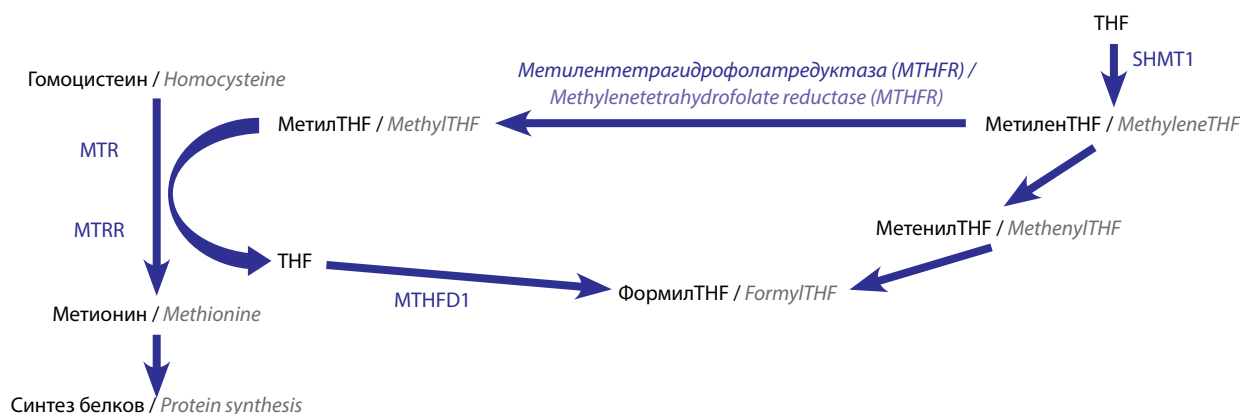


Рис. 2. Метаболизм тетрагидрофолата (ТНФ). *MTR* – метионинсинтетаза; *MTRR* – метионинсинтазаредуктаза; *MTHFD1* – метилтетрагидрофолатдегидрогеназа; *SHMT1* – серингидроксиметилтрансфераза
Fig. 2. Metabolism of tetrahydrofolate (THF). *MTR* – methionine synthetase; *MTRR* – methionine synthase reductase; *MTHFD1* – methyltetrahydrofolate dehydrogenase; *SHMT1* – serine hydroxymethyltransferase

Заключение

Оценка генетических полиморфизмов при лечении ОЛЛ и неходжкинских лимфом весьма важна и перспективна, поскольку позволяет своевременно прогнозировать и эффективно лечить побочные эффекты, возникающие в ходе терапии HD-MTX. Изучение распространенности генетических полиморфизмов белков-транспортеров MTX, белков, участвующих в метаболизме MTX, в рамках российской популяции больных позволит существенным образом индивидуализировать терапию. Особое внимание следует уделить полиморфизмам генов *MTHFR*, *SLCO1B1*, *ARID5B*, которые име-

ют основное значение в метаболизме MTX, определяют его токсичность и эффективность. Тем более, что в мировой клинической онкогематологии подобные примеры уже есть: протокол PG4KDS разработан для лечения ОЛЛ у детей в St. Jude Children's Research Hospital (США) и предполагает изучение полиморфизмов 4 генов (*TPMT*, *CYP2D6*, *SLCO1B1* и *CYP2C19*), убедительно ассоциированных с метаболизмом 12 лекарственных препаратов. Получаемые в ходе анализа данные позволяют индивидуализировать дозу лекарственного препарата, что способствует повышению эффективности лечения и снижению токсичности [57].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rocha J.M., Xavier S.G., de Lima Souza M.E. et al. Current strategies for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016024. DOI: 10.4084/MJHID.2016.024
- World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer 2023. GLOBOCAN 2020: Estimated number of new cases and deaths in 2020, World, both sexes, ages 0–19. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541–52. DOI: 10.1056/nejmra1400972
- Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50(3):185–96. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
- Frei E., Freireich E.J., Gehan E. et al. Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. *Blood* 1961;18(4):431–54.
- Pavlovic S., Kotur N., Stankovic B. et al. Pharmacogenomic and pharmacotranscriptomic profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia: Paving the way to personalized treatment. *Genes* 2019;10(3):E191. DOI: 10.3390/genes10030191
- Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2012;3:249. DOI: 10.3389/fgene.2012.00249
- Moriyama T., Relling M.V., Yang J.J. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):3988–995. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580001
- Кулева С.А., Иванова С.В., Новик А.В. и др. Использование активных методов детоксикации при замедленной элиминации MTX после высокодозной инфузии у ребенка с остеогенной саркомой: клиническое наблюдение. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(3):58–63. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-58-63
Kuleva S.A., Ivanova S.V., Novik A.V. et al. The use of active detoxification for delayed MTX elimination after high-dose infusion in a child with osteogenic sarcoma: a clinical case. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2017;4(3):58–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-58-63
- Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(10): 679–86. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93
- Yang L., Wu H., Gelder T.V. et al. *SLCO1B1* rs4149056 genetic polymorphism predicting methotrexate toxicity in Chinese patients with non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacogenomics* 2017;18(17):1557–62. DOI: 10.2217/pgs-2017-0110
- Singh R.K., van Haandel L., Kiptoo P. et al. Methotrexate disposition, anti-folate activity and efficacy in the collagen-induced arthritis mouse model. *Eur J Pharmacol* 2019;853:264–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.052
- Tukukino C., Wallerstedt S.M. Drug information centre queries and responses about drug interactions over 10 years – a descriptive analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;126(1):65–74. DOI: 10.1111/bcpt.13294
- He H.R., Liu P., He G.H. et al. Association between reduced folate carrier G80A polymorphism and methotrexate toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12):2793–800. DOI: 10.3109/10428194.2014.898761
- Gomez-Gomez Y., Organista-Nava J., Villanueva-Flores F. et al. Association between the 5, 10-MTHFR 677C>T and RFC1 80G>A polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res* 2019;50(4):175–80. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.07.010
- Chiusolo P., Giammarco S., Bellesi S. et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2012;69(3):691–6. DOI: 10.1007/s00280-011-1751-4
- Cwiklinska M., Czogala M., Kwiecinska K. et al. Polymorphisms of *SLC19A1* 80G>A, *MTHFR* 677C>T, and tandem TS repeats influence pharmacokinetics, acute liver toxicity, and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high doses of methotrexate. *Front Pediatr* 2020;8:307. DOI: 10.3389/fped.2020.00307
- Gregers J., Christensen I.J., Dalhoff K. et al. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood* 2010;115:4671–7. DOI: 10.1182/blood-2010-01-256958
- Rudin S., Marable M., Huang R.S. The promise of pharmacogenomics in reducing toxicity during acute lymphoblastic leukemia maintenance treatment. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017;15(2):82–93. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.11.003
- Ferrari M., Guasti L., Maresca A. et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in *SLCO1B1*, *ABCB1* and *ABCG2*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(5):539–47. DOI: 10.1007/s00228-014-1661-6
- Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W. et al. Germline genetic variation in anorganic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5972–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4156
- Tirona R.G., Leake B.F., Merino G. et al. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001;276(38):35669–75. DOI: 10.1074/jbc.M103792200
- Van de Steeg E., van der Kruijssen C.M., Wagenaar E. et al. Methotrexate pharmacokinetics in transgenic mice with liver-

- specific expression of human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (SLCO1B1). *Drug Metab Dispos* 2009;37(2):277–81. DOI: 10.1124/dmd.108.024315
24. Смирнов Л.П. АТФ-связывающие транспортные белки семейства ABC (АТФ-binding cassette transporters, ABC). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. Труды Карельского научного центра РАН 2020;(3):5–19. Smirnov L.P. ATP-binding transport proteins of the ABC family (ATP-binding cassette transporters, ABC). Nomenclature, structure, molecular diversity, function, participation in the functioning of the xenobiotic biotransformation system. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of Karelian Research Centre of Russian Academy of Sciences* 2020;(3):5–19. (In Russ.).
 25. Juliano R.L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976;455(1):152–62. DOI: 10.1016/0005-2736(76)90160-7
 26. Ni L.N., Li J.Y., Miao K.R. et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol* 2011;28(1):265–9. DOI: 10.1007/s12032-010-9456-9
 27. Клиническая фармакология для педиатров: учебник. Под ред. Е.В. Ших, В.Н. Дроздова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1008 с. *Clinical pharmacology for pediatricians: textbook*. Eds.: E.V. Shikh, V.N. Drozdova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1008 p. (In Russ.).
 28. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315(5811):525–8. DOI: 10.1126/science.1135308
 29. Sheng X., Zhang L., Tong N. et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012;39(7):7237–49. DOI: 10.1007/s11033-012-1554-7
 30. Wang J., Wang B., Bi J. et al. *MDR1* gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(6):979–8. DOI: 10.1007/s00432-012-1171-9
 31. Karathanasis N.V., Choumerianou D.M., Kalmanti M. Gene polymorphisms in childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):318–23. DOI: 10.1002/pbc.21825
 32. Faganel Kotnik B., Grabnar A., Bohanec Grabar P. et al. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(10):993–1006. DOI: 10.1007/s00228-011-1046-z
 33. Ma C.X., Sun Y.H., Wang H.Y. ABCB1 polymorphisms correlate with susceptibility to adult acute leukemia and response to high-dose methotrexate. *Tumor Biol* 2015;36:7599–606. DOI: 10.1007/s13277-015-3403-5
 34. Van der Straaten R.J., Wessels J.A., De Vries-Bouwstra J.K. et al. Exploratory analysis of four polymorphisms in human *GGH* and *FPGS* genes and their effect in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics* 2007;8(2):141–50. DOI: 10.2217/14622416.8.2.141
 35. Sharma S., Das M., Kumar A. et al. Interaction of genes from influx-metabolism-efflux pathway and their influence on methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis patients among Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(12):1041–9. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328311a8fd
 36. Sharma S., Das M., Kumar A. et al. Purine biosynthetic pathway genes and methotrexate response in rheumatoid arthritis patients among north Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(10):823–8. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328331b53e
 37. Liu S.G., Gao C., Zhang R.D. et al. FPGS rs1544105 polymorphism is associated with treatment outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell Int* 2013;29(13):107. DOI: 10.1186/1475-2867-13-107
 38. Wang S.M., Sun L.L., Zeng W.X. et al. Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(2):283–9. DOI: 10.1007/s00280-014-2507-8
 39. Jekic B., Vejnovic D., Milic V. et al. Association of 63/91 length polymorphism in the *DHFR* gene major promoter with toxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2016;17(15):1687–91. DOI: 10.2217/pgs-2016-0090
 40. Koomdee N., Hongeng S., Apibal S., Pakakasama S. Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(7):3461–4. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3461
 41. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G. et al. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica* 2009;94(10):1391–8. DOI: 10.3324/haematol.2009.008326
 42. Ceppi F., Gagné V., Douyon L. et al. DNA variants in *DHFR* gene and response to treatment in children with childhood B ALL: revisited in AIEOP-BFM protocol. *Pharmacogenomics* 2018;19(2):105–12. DOI: 10.2217/pgs-2017-0153
 43. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б. и др. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):149–53. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
 44. Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B. et al. Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2019;57(2):149–53. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
 45. Chen Y., Shen Z. Gene polymorphisms in the folate metabolism and their association with MTX-related adverse events in the treatment of ALL. *Tumor Biol* 2015;36(7):4913–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3602-0
 46. Oosterom N., Berrevoets M., den Hoed M.A.H. et al. The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (TYMS) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2018;28(10):223–9. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000352
 47. Kodidela S., Suresh Chandra P., Dubashi B. Pharmacogenetics of methotrexate in acute lymphoblastic leukaemia: why still at the bench level? *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:253–60. DOI: 10.1007/s00228-013-1623-4
 48. Tan Y., Kong Q., Li X. et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and methotrexate drug metabolism and toxicity. *Transl Pediatr* 2023;12(1):31–45. DOI: 10.21037/tp-22-671
 49. Lopez-Lopez E., Martin-Guerrero I., Ballesteros J., Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics* 2012;13(6):498–506. DOI: 10.1038/tpj.2012.44
 50. Huang L., Tissing W.J., de Jonge R. et al. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(9):1798–800. DOI: 10.1038/leu.2008.66
 51. Zhao M., Liang L., Ji L. et al. *MTHFR* gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):1005–17. DOI: 10.2217/pgs-2016-0004
 52. Han J., Liu L., Meng L. et al. Effect of polymorphisms of ABCB1 and MTHFR on methotrexate-related toxicities in adults with hematological malignancies. *Front Oncol* 2021;11:759805. DOI: 10.3389/fonc.2021.759805

52. Ojha R.P., Gurney J.G. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and overall survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Leuk Lymphoma* 2014;55(1):67–73. DOI: 10.3109/10428194.2013.792336
53. Zhao X., Qian M., Goodings C. et al. Molecular mechanisms of ARID5B-mediated genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(9):1287–95. DOI: 10.1093/jnci/djac101
54. Xu H., Zhao X., Bhojwani D. et al. ARID5B influences antimetabolite drug sensitivity and prognosis of acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):256–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0190
55. Csordas K., Lautner-Csorba O., Semsei A.F. et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;166(3):410–20. DOI: 10.1111/bjh.12886
56. Zhang L.F., Ma Y., Li L. et al. Correlation between ARID5B gene SNP and MTX resistance in children with ALL. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2023;31(2):333–7. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.02.004
57. Hoffman J.M., Haidar C.E., Wilkinson M.R. et al. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(1):45–55. DOI: 10.1002/ajmg.c.31391

Вклад авторов

Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, М.И. Савельева, Ш.П. Абдуллаев, О.Д. Гурьева, П.А. Зейналова: подбор источников литературы по теме статьи, анализ научных данных, предоставление иллюстративного материала, написание текста статьи, редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

G.A. Radzhabova, T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, Sh.P. Abdullaev, O.D. Gurieva, P.A. Zeynalova: selecting literature sources on the article topic, analyzing scientific data, creating illustrations, article writing, editing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Раджабова / G.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0009-0008-8297-3629>

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

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

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

Ш.П. Абдуллаев / Sh.P. Abdullaev: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

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

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: 13.01.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

Article submitted: 13.01.2024. Accepted for publication: 26.02.2024.

Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами

Е.И. Захарько, В.Н. Двирнык, Ю.А. Чабаева, Д.Г. Дрокова, Е.Б. Рыбкина, К.А. Лавришинец, А.В. Булгаков, М.Н. Панасенко, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, О.А. Алёшина, С.М. Куликов, Т.В. Гапонова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Екатерина Игоревна Захарько ekaterinasz@list.ru

Введение. Вазкулярный эндотелиальный фактор роста А (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) – одна из важнейших молекул, регулирующих дифференцировку стволовых гемопоэтических клеток, участвующих в процессах лейкогенеза и поражения центральной нервной системы при острых лейкозах. Отмечается увеличение продукции фактора бластными клетками, но показатели сывороточной концентрации и связь с нейрорлейкемией противоречивы.

Цель исследования – оценить концентрацию VEGFA и его растворимых рецепторов (VEGFR1, VEGFR2) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с разными вариантами острых лейкозов в дебюте заболевания и на этапах терапии.

Материалы и методы. Концентрация VEGFA в сыворотке крови и спинномозговой жидкости исследована у 74 первичных больных острым лейкозом. Группу сравнения составили 67 здоровых доноров. Концентрация VEGFR1, VEGFR2 исследована в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у 34 пациентов в дебюте заболевания. Группу сравнения составили 10 здоровых доноров. Для анализа использовали иммуноферментный метод на полуавтоматическом анализаторе Personal Lab (Adaltis) и реагенты Affymetrix eBioscience Human VEGF-A Platinum ELISA.

Результаты. Медиана концентрации VEGFA в сыворотке крови оказалась статистически значимо ниже у пациентов с острым лейкозом по сравнению с таковой у доноров – 149,78 и 432,19 пг/мл соответственно ($p < 0,0001$). Дефицит фактора был статистически значимо более выражен при наличии бластемии ($p < 0,015$). На фоне противоопухолевой терапии отмечена тенденция к увеличению количества VEGFA в сыворотке крови. Выявлено снижение концентрации VEGFR2 у пациентов по сравнению с донорами (6949,9 и 8795,9 пг/мл соответственно; $p = 0,0026$), для VEGFR1 такой тенденции не обнаружено. Концентрация VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови была выше, чем в спинномозговой жидкости ($p < 0,0001$), при этом для VEGFR1 выявлялась положительная корреляция концентраций в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Концентрация VEGFR1 в спинномозговой жидкости была статистически значимо ниже у пациентов с В-лимфобластным лейкозом/лимфомой по сравнению с другими вариантами лейкемии.

Заключение. Концентрация VEGFA в сыворотке крови у пациентов с бластемией снижается. Это может свидетельствовать об отсутствии секреции и избыточном потреблении фактора бластными клетками на фоне снижения доли лейкоцитов, в норме секретирующих фактор. В спинномозговой жидкости концентрация молекул VEGFR1 и VEGFR2 ниже, чем в сыворотке крови, при этом наиболее низкие значения выявлены у пациентов с В-лимфобластным лейкозом/лимфомой, но связи с нейрорлейкемией не обнаружено.

Ключевые слова: острый лейкоз, нейрорлейкемия, VEGFA, VEGFR1, VEGFR2

Для цитирования: Захарько Е.И., Двирнык В.Н., Чабаева Ю.А. и др. Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами. Онкогематология 2024;19(2):34–45. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-34-45>

VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 serum and cerebrospinal fluid concentration in patients with acute leukemia

E.I. Zakharko, V.N. Dvirnyk, Yu.A. Chabaeva, D.G. Drokova, E.B. Rybkina, K.A. Lavrishinets, A.V. Bulgakov, M.N. Panasenko, Z.T. Fidarova, I.A. Lukianova, O.A. Aleshina, S.M. Kulikov, T.V. Gaponova, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Ekaterina Igorevna Zakharko ekaterinasz@list.ru

Background. Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) is one of the most important factors for regulation of hematopoietic stem cells differentiation. It is involved in leukemogenesis and central nervous system (CNS) damage in acute leukemia. According to the literature, the VEGFA production by blast cells is increased, but the values of serum concentration and the associations with CNS involvement are contradictory.

Aim. Evaluate the VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 concentration in serum and cerebrospinal fluid of patient with different types of acute leukemia in disease onset and during treatment.

Materials and methods. The concentration of VEGFA in serum and cerebrospinal fluid was studied in 74 primary patients with acute leukemia. The comparison group consisted of 67 healthy donors. VEGFR1, VEGFR2 were studied in serum and cerebrospinal fluid in 34 patients at the onset of the disease. The comparison group consisted of 10 healthy donors. For the analysis, an enzyme immunoassay was used on a semi-automatic Personal Lab analyzer (Adaltis) and Affymetrix eBioscience Human VEGF-A Platinum ELISA reagents.

Results. Serum VEGFA concentration was statistically significantly lower in acute leukemia patients than that of donors (median 149.78 and 432.19 pg/mL respectively; $p < 0.0001$). Factor deficiency was significantly more pronounced in patients with blastemia ($p < 0.015$). During antitumor therapy, there was a tendency to increase the amount of the factor in the blood serum. Serum concentration of soluble VEGFR2 was also lower in patients than that of donors (6949.9 and 8795.9 pg/mL respectively; $p = 0.0026$). For concentration of VEGFR1 such deviations were not found. The concentrations of VEGFR1 and VEGFR2 in serum were higher than in cerebrospinal fluid ($p < 0.0001$), while VEGFR1 showed a positive correlation between serum and cerebrospinal fluid concentrations. The concentration of VEGFR1 in the cerebrospinal fluid was significantly lower in patients with B-lymphoblastic leukemia/lymphoma compared to other types of leukemia.

Conclusion. The concentration of VEGFA in serum decreases in patients with blastemia, this may indicate a lack of secretion and excessive consumption of the factor by blast cells with a decrease in the proportion of leukocytes that normally secrete the factor. In the cerebrospinal fluid, the concentrations of VEGFR1 and VEGFR2 are lower than in serum, with the lowest values being found in patients with B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, but no relationship with the development of CNS involvement was found

Keywords: acute leukemia, neuroleukemia, VEGFA, VEGFR1, VEGFR2

For citation: Zakharko E.I., Dvirnyk V.N., Chabaeva Yu.A. et al. VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 serum and cerebrospinal fluid concentration in patients with acute leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):34–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-34-45>

Введение

Васкулярный эндотелиальный фактор роста А (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) – наиболее известный цитокин семейства факторов роста, к которым также относятся VEGFB, VEGFC и VEGFD и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PGF) [1, 2].

Ген *VEGFA* располагается на хромосоме бр21.3 и состоит из 8 экзонов и 7 интронов. В результате альтернативного сплайсинга формируется 6 вариантов изоформ белка: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 (цифра обозначает число аминокислот). VEGF165 – наиболее распространенная в организме человека изоформа фактора. По мере увеличения молекулярной массы усиливается способность белка связываться с мембраной клетки через гепаринсвязывающий домен. Так, VEGF121 практически всегда присутствует в секретируемой форме во внеклеточном пространстве, VEGF165 имеет одинаковую способность и к диффузии, и к связыванию с мембраной, а VEGF206 присутствует преимущественно на клеточной мембране [1, 2].

VEGFA обладает широким разнонаправленным набором функций: стимулирует митотическую активность и выживание эндотелиальных клеток, тем самым усиливает процесс ангиогенеза, вазодилатацию и про-

ницаемость кровеносных сосудов; стимулирует выброс провоспалительных цитокинов, ионов кальция, оксида азота; вносит значимый вклад в процессы гемопоэза начиная с эмбрионального периода [1–3].

Фактор секретируется клетками тканей различных органов (гепатоцитами, мезангиальными клетками почек, астроцитами, мегакариоцитами, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами, гранулоцитами) в ответ на гипоксию, травму и другие повреждающие стимулы. Далее VEGFA осуществляет свои биологические эффекты за счет взаимодействия с рецепторами (VEGFR1 и VEGFR2) на клетках-мишенях (эндотелиоцитах, моноцитах, стволовых гемопоэтических клетках-предшественниках). Оба рецептора гомологичны на 43 %, они состоят из 7 IgG-подобных внеклеточных доменов, а также из трансмембранного и цитоплазматического домена. Цитоплазматический домен содержит тирозинкиназу, тип которой является главной отличительной чертой каждого рецептора. VEGFR1 называют *c-fms-like* тирозинкиназой (Flt-1), а VEGFR2 – рецептор, содержащий киназный домен KDR (kinase insert domain-containing receptor). Считается, что VEGFR1 преимущественно участвует в регуляции гемопоэза, а VEGFR2 – ангиогенеза, однако это разделение нельзя считать однозначным. В растворимой форме рецепторы могут оказывать ингибирующий эффект, связывая

свободный VEGFA и препятствуя его взаимодействию с клетками-мишенями. VEGFR1 и VEGFR2 экспрессируются на мембране эндотелиальных клеток, а также макрофагов, мегакариоцитов и стволовых гемопоэтических клеток-предшественниц [4–6].

Известно, что через VEGFA реализуются патофизиологические процессы, способствующие развитию солидных опухолей [7–9]. Опухоль размером >2 мм в наибольшем измерении не может существовать без дополнительного кровоснабжения. Для дальнейшего роста ей необходимо все большее поступление кислорода и питательных веществ. В условиях гипоксии в опухолевых клетках активируется индуцированный гипоксией фактор 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1), который, в свою очередь, запускает экспрессию гена *VEGF*. VEGFA стимулирует эндотелиальные клетки к пролиферации и формированию новой сосудистой сети, способствуя дальнейшему опухолевому росту. Такой механизм характерен, например, для рака шейки матки, молочной железы, яичника. Однако активация HIF-1 может происходить и независимо от гипоксии путем при наличии мутаций в генах белков p53, c-Myc, PTEN, что наблюдается, например, при раке почки [1, 2, 10, 11].

Для онкогематологических заболеваний ангиогенез также является важным фактором опухолевого роста. Было показано, что прогрессия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелолейкоза, миелодиспластических синдромов, множественной миеломы коррелирует с васкуляризацией костного мозга. По данным некоторых исследований, высокая плотность микрососудов служит независимым прогностическим параметром, оказывающим влияние на снижение показателей общей выживаемости при ОМЛ [11–15].

Однако расширение сосудистой сети может иметь несколько иное значение для онкогематологических новообразований. Процессы кроветворения происходят в костномозговой нише, которая подразделяется на «остеогенную» (вблизи костной ткани) и «васкулярную» (вблизи капиллярного русла). Остеобласты и клетки эндотелия оказывают непосредственное влияние на пролиферацию и выживание гемопоэтических стволовых клеток и более зрелых гемопоэтических клеток-предшественниц, а также обладают специфическими молекулами адгезии, обеспечивающими миграцию созревающих клеток в процессе дифференцировки и выход их в кровеносное русло на конечных стадиях развития. Таким образом, увеличение массы эндотелия осуществляет не трофическое, а паракринное стимулирующее действие на гемопоэтические опухолевые клетки. Кроме этого, эндотелий сосудов может замещаться стромальными клетками, макрофагами, тучными клетками (это явление получило название «васкулогенная мимикрия»), при этом кардинально искажаются сигналы от микроокружения, что также может способствовать опухолевой пролиферации [11, 16].

При множественной миеломе микроокружение является ключевым фактором патогенеза. Было доказано, что миеломные клетки секретируют VEGFA, который, в свою очередь, стимулирует выделение интерлейкинов (ИЛ) 6, 1β, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) клетками микроокружения. ИЛ-6 способствует росту и выживанию плазматических клеток, а ИЛ-1β и ФНО-α активируют остеокласты, способствуя остеорезорбции.

При РОEMS-синдроме эффект VEGFA – основной триггерный фактор, стимулирующий выброс патогенетически значимых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α), поэтому увеличение концентрации VEGFA является одним из главных критериев диагностики заболевания [11, 16, 17].

Помимо ангиогенного воздействия и паракринной стимуляции клеток микроокружения, VEGFA является непосредственным медиатором гемопоэза, что подтверждается в экспериментах на животных, а также *in vitro*. Эмбрионы мышей с инактивированным геном *VEGFA* погибали на 10-й день гестационного периода, при этом в гистологических образцах выявлялись нарушения формирования сосудов и гемопоэтических островков в желточном мешке. Избыточное количество фактора у взрослых животных вызывало ингибирование пролиферации дендритных клеток, атрофические изменения в тимусе с подавлением развития Т-лимфоцитов [5]. Добавление VEGFA в колонию гемопоэтических стволовых клеток приводило к увеличению экспрессии антиапоптотических генов (например, *bcl-2*) *in vitro* [2, 18]. Фактор в повышенной концентрации может оказывать стимулирующее и антиапоптотическое действие, способствуя процессам лейкогенеза.

На сегодняшний день в клинической практике рутинным методом является определение сывороточной концентрации VEGFA. Показатель применяется в офтальмологии, неврологии, общей онкологии и онкогематологии – для диагностики РОEMS-синдрома, как было отмечено ранее [17, 19, 20].

Выявлено увеличение концентрации фактора при агрессивных лимфомах (лимфоме Беркитта), миело-пролиферативных заболеваниях (первичном миелофиброзе) [16, 21–24]. Однако по анализу концентрации VEGFA в сыворотке пациентов с острыми лейкозами данные достаточно противоречивы. В некоторых публикациях отмечается увеличение концентрации VEGFA в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [25], в других – снижение в дебюте заболевания с последующим увеличением в ремиссии [24].

По результатам большого количества научных исследований отмечается увеличение экспрессии гена *VEGF* в бластных клетках пациентов с острым лимфобластным лейкозом и ОМЛ [4, 18, 25–28]. Выявлено увеличение концентрации белка VEGFA в лизатах бластных клеток крови и костного мозга пациентов с ОМЛ [29]. Полученные данные свидетельствуют

о том, что у пациентов с острыми лейкозами образуется больше белка VEGFA, чем у здоровых индивидов, за счет избыточной продукции фактора бластными клетками.

Также было обнаружено, что помимо синтеза самого фактора бластные клетки при ОМЛ экспрессируют рецепторы VEGFR1 и VEGFR2. Избыточный синтез этих белков был подтвержден различными методами исследования (вестерн-блоттинг, иммуноцитохимия) [4–6, 29–33].

Существуют различные типы воздействия гормонов и факторов роста на клетки-мишени в зависимости от того, где располагается рецептор для этого фактора. Паракринный эффект осуществляется, если белок (гормон, фактор роста, цитокин) продуцируется одной клеткой, а рецептор располагается на другой. Аутокринный эффект осуществляется в том случае, когда рецептор располагается на самой клетке-продуценте фактора. Таким образом, клетка синтезирует белок и сама же реагирует на взаимодействие с ним. Кроме этого, различают внешний и внутренний аутокринные пути воздействия. В первом варианте рецептор располагается на поверхности клетки-продуцента. Во втором – внутри клетки, при этом фактор активно синтезируется, но не секретируется наружу. VEGFA относится к тем белкам, которые могут воздействовать через паракринный путь, как, например, при РОEMS-синдроме, и через аутокринный путь, включая внутреннюю аутокринную стимуляцию. Некоторые авторы отмечают, что при остром лейкозе как раз происходит этот вариант стимуляции [2, 29, 30].

Не вызывает сомнения факт, что VEGFA играет определенную роль в лейкомогенезе при остром лейкозе. Однако остается неясным, как изменяются сывороточные значения фактора и оказывают ли эти изменения на клиническое течение и прогноз заболевания.

Кроме этого, в экспериментальных моделях на животных изучали влияние фактора на развитие нейролейкемии при остром лимфобластном лейкозе. Кроме того, были выделены и исследованы бластные клетки, изолированные из костного мозга и оболочек головного мозга. При этом в бластных клетках центральной нервной системы отмечалось увеличение экспрессии гена *VEGF* по сравнению с бластными клетками костного мозга [34]. Предполагается, что VEGFA способствует миграции, выживанию, росту, пролиферации бластных клеток, а также влияет на повышение проницаемости сосудов головного мозга и проникновение опухолевых клеток через гематоэнцефалический барьер [35, 36].

Более 20 лет разрабатываются антиангиогенные подходы к терапии онкогематологических заболеваний. К препаратам этой группы относятся талидомид и леналидомид, которые снижают уровень VEGFA в сыворотке крови; ингибиторы тирозинкиназ, блокирующие передачу сигнала при взаимодействии VEGFA и рецепторов; а также моноклональные анти-

тела к VEGFA (афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб), блокирующие сам фактор. Препараты последней группы применяются в настоящее время в терапии рака различных типов и показали противоопухолевый эффект также при остром лейкозе на животных моделях [11, 21, 35].

В связи с этим представляется актуальным исследование концентрации фактора и его рецепторов в сыворотке крови и ликворе пациентов с острым лейкозом для определения биологической роли VEGFA.

Цель исследования – оценить концентрацию VEGFA и его растворимых рецепторов VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и ликворе пациентов с острым лейкозом в зависимости от варианта лейкемии, клинико-лабораторных характеристик в дебюте заболевания и на разных этапах программной химиотерапии.

Материалы и методы

Исследование проводили с 2018 по 2022 г.

Первой задачей работы было определение концентрации VEGFA в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). В анализ были включены 74 пациента (40 женщин и 34 мужчины) с острым лейкозом: 39 (53 %) – с ОМЛ, в том числе с миелоидной саркомой – 1; 22 (29,7 %) – с В-лимфобластным лейкозом/лимфомой (В-ОЛЛ), 12 (16 %) – с Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой, 1 (1,3 %) – с острым лейкозом со смешанным фенотипом. Медиана возраста пациентов составила 35,5 года (табл. 1).

У 35 из этих пациентов (27 (77 %) – с острым лимфобластным лейкозом; 8 (23 %) – с ОМЛ) оценивали концентрацию фактора в сыворотке крови и СМЖ как в дебюте заболевания, так и на фоне терапии: у 25 пациентов – на 35-й день терапии, у 17 – на 70-й, у 15 – на 105-й, у 9 – на 135-й, у 8 – на 190-й.

В качестве сравнения проанализирована концентрация VEGFA в сыворотке крови 67 здоровых доноров (45 мужчин, 22 женщины; медиана возраста 35 лет).

Второй задачей исследования было определение концентрации растворимых рецепторов VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и СМЖ. В анализ были включены 34 (18 мужчин и 16 женщин) из 74 пациентов в дебюте заболевания: 15 (45 %) – с ОМЛ; 12 (36 %) – с В-ОЛЛ, 7 (19 %) – с Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой. Медиана возраста пациентов составила 36 лет (см. табл. 1). Для этой задачи контрольную группу составили 10 здоровых доноров (6 мужчин, 4 женщины; медиана возраста 35 лет).

Для анализа был использован иммуноферментный метод на полуавтоматическом анализаторе Personal Lab (Adaltis) и реагенты Affymetrix eBioscience Human VEGF-A Platinum ELISA.

Образцы сыворотки крови и СМЖ были собраны в день выполнения 1-й диагностической люмбальной пункции после подписания информированного согласия пациента, далее центрифугировались и хранились при температуре -20°C до момента исследования.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острым лейкозом в дебюте заболевания

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with acute leukemia at the disease onset

Характеристика Characteristic	В-лимфобластный лейкоз/лимфома (n = 22) B-lymphoblastic leuke- mia/lymphoma (n = 22)	T-лимфобластный лейкоз/лимфома (n = 12) T-lymphoblastic leuke- mia/lymphoma (n = 12)	Острый миелоидный лейкоз (n = 39) Acute myeloid leukemia (n = 39)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	36,5 (18–68)	29,5 (19–48)	39 (18–76)	>0,05
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	11 (50)	5 (42)	16 (41)	>0,05
женский female	11 (40)	7 (58)	23 (59)	>0,05
Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	93 (48–125)	101,5 (60–153)	89 (50–143)	>0,05
Медиана уровня тромбоцитов (диапазон), × 10 ⁹ /л Median platelets (range), × 10 ⁹ /L	57 (1–284)	38 (9–374)	62 (14–827)	>0,05
Медиана уровня лейкоцитов (диапазон), × 10 ⁹ /л Median WBC (range), × 10 ⁹ /L	5,9 (1,18–31,96)	13,6 (0,33–117,79)	5,44 (1,03–144,21)	>0,05
Медиана количества бластных клеток костного мозга (диапазон), % Median blast cells, bone marrow (range), %	81,2 (2–94)	91 (8–96,8)	67,8 (0–98)	>0,05
Медиана количества бластных клеток периферической крови, % Median blast cells, peripheral blood, %	16 (0–96)	60 (36–88)	8,5 (0–93)	>0,05
Медиана активности лактатдегидрогеназы, ед/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	1079 (163–7348,8)	2226 (354–5195)	843 (182–8566,8)	>0,05
Поражение центральной нервной системы, n (%) Central nervous system involvement, n (%)	6 (27)	5 (42)	11 (28)	>0,05
Мутация BCR-ABL, n (%) BCR-ABL mutation, n (%)	4 (18)	0	0	>0,05
Поражение лимфатических узлов, n (%) Lymph nodes involvement, n (%)	5 (23)	9 (75)	10 (26)	>0,05
Спленомегалия, n (%) Spleen enlarged, n (%)	15 (68)	7 (58)	13 (33)	>0,05
Гепатомегалия, n (%) Liver enlarged, n (%)	15 (68)	6 (50)	19 (49)	>0,05

Статистические методы. Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализ. Для определения статистической значимости при проверке гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей 2 независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Динамику исследуемых лабораторных измерений изучали с помощью методов

анализа повторных наблюдений в общей линейной модели.

Результаты

Анализ концентрации VEGFA

Для оценки воспроизводимости метода были проведены серии повторных измерений из 1 образца у 7 доноров (рис. 1).

Для каждого донора была определена индивидуальная относительная ошибка измерения, равная отношению стандартного отклонения серии измерений для донора к среднему значению концентрации VEGFA донора. Оценки индивидуальной относительной ошибки в группе доноров составили: среднее значение 0,03, стандартное отклонение 0,01, медиана 0,04, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости метода (относительная ошибка метода составила 3 (1–4) %). В связи с этим для дальнейшего анализа у доноров с наличием серийных измерений в качестве базового значения была взята медиана концентрации VEGFA.

Не обнаружено статистически значимых различий в концентрации VEGFA у доноров в зависимости от пола (медиана концентрации VEGFA у женщин – 444,52 пг/мл, у мужчин – 426,37 пг/мл; Манна–Уитни $p = 1$) или возраста (коэффициент корреляции Спирмана $r = -0,06129$; $p < 0,6195$), поэтому не было необходимости ввода половозрастной детализации границ нормы. В качестве границ нормы концентрации VEGFA для группы сравнения были выбраны 15 и 85 % квантили распределения концентрации VEGFA здоровых доноров. Диапазон нормальных значений концентрации для VEGFA в сыворотке крови составил 196–606 пг/мл, медиана концентрации VEGFA в группе сравнения – 432,19 пг/мл.

Группа пациентов с острым лейкозом. В сыворотке крови пациентов не обнаружено статистически значимых различий в концентрации VEGFA в зависимости от иммунологического варианта острого лейкоза (табл. 2), наличия нейролейкемии. В связи с этим дальнейший анализ был проведен в общей группе пациентов с острым лейкозом и группе сравнения (табл. 3).

В СМЖ значение концентрации VEGFA было ниже предела чувствительности используемого набора для исследования (15,6 пг/мл) вне зависимости от ци-

тоза и наличия нейролейкемии. Таким образом, используемый нами набор реактивов не является подходящим для исследования ликвора, хотя обладает минимальным порогом чувствительности из всех реагентов, доступных в России на момент проведения данной работы.

Концентрация VEGFA в сыворотке крови пациентов в дебюте заболевания оказалась существенно ниже, чем в сыворотке доноров (медиана 149,78 (5–6357) и 432,19 (196–606) пг/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Дефицит фактора был статистически значимо более выражен у пациентов с бластемией ($n = 67$) – медиана 128,09 (4,76–2000) пг/мл, при этом медиана концентрации VEGFA у пациентов без бластных клеток в периферической крови ($n = 7$) – 470,79 (13,75–1298,01) пг/мл ($p < 0,015$) (рис. 2).

Далее концентрация фактора у пациентов была исследована на разных этапах лечения. Число пациентов без бластных клеток в периферической крови было невелико ($n = 7$), при этом данные повторных измерений уровня VEGFA имелись только для 1 пациента этой группы. Поэтому было принято решение изучить динамику концентрации VEGFA в сыворотке крови на фоне проведения терапии только у пациентов с бластемией. Для этого были проанализированы индивидуальные динамики и усредненная регрессионная зависимость с учетом повторных измерений концентрации VEGFA и нескольких параметров периферической крови (лейкоциты, моноциты, тромбоциты). Анализы крови подбирались в диапазоне от –2-го дня до даты забора сыворотки на исследование VEGFA. В случае наличия нескольких измерений в качестве базового значения принимали медиану соответствующего показателя.

На фоне программной химиотерапии инициальное значение концентрации VEGFA в сыворотке крови

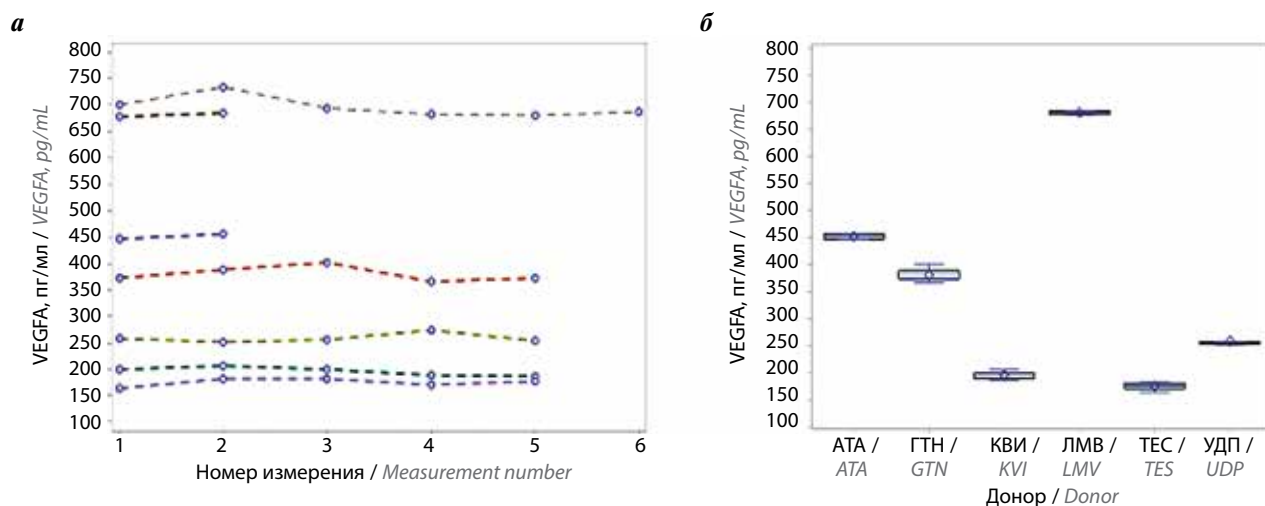


Рис. 1. Повторные измерения концентрации VEGFA в сыворотке крови доноров: а – индивидуальные изменения концентрации VEGFA при серийных измерениях для каждого донора; б – диаграммы размаха при серийных измерениях для каждого донора. Здесь и на рис. 2, 3: VEGFA – сосудистый эндотелиальный фактор роста А

Fig. 1. Repeated VEGFA measurements in donor serum: а – individual changes in VEGFA concentration during serial measurements for each donor; б – span diagrams during serial measurements for each donor. Here and in Fig. 2, 3: VEGFA – vascular endothelial growth factor A

Таблица 2. Концентрация VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с различными иммунологическими вариантами острого лейкоза, медиана (диапазон), пг/мл

Table 2. VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with various immunological variants of acute leukemia, median (range), pg/mL

Показатель Parameter	В-лимфобластный лейкоз/лимфома VEGFA (n = 22); VEGFR1/R2 (n = 12) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma VEGFA (n = 22); VEGFR1/R2 (n = 12)	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома VEGFA (n = 12); VEGFR1/R2 (n = 7) T-lymphoblastic leukemia/lymphoma VEGFA (n = 12); VEGFR1/R2 (n = 7)	Острый миелоидный лейкоз VEGFA (n = 39); VEGFR1/R2 (n = 16) Acute myeloid leukemia VEGFA (n = 39); VEGFR1/R2 (n = 16)	Все пациенты VEGFA (n = 74); VEGFR1/R2 (n = 35) Total patients VEGFA (n = 74); VEGFR1/R2 (n = 35)	p
VEGFA, сыворотка крови VEGFA, serum	182,11 (16,33–1928,23)	78,07 (4,76–1531,66)	150,51 (8,06–1928,01)	149,78 (5–1928)	>0,05
VEGFR1, сыворотка крови VEGFR1, serum	445,48 (213,21–1517,8)	464,54 (253,87–22840,4)	352,55 (218,87–1832,58)	410,19 (213,21–22840,44)	>0,05
VEGFR1, спинномозговая жидкость VEGFR1, cerebrospinal fluid	120,12 (83,33–173,35)	206,4 (139,94–357,03)	176,78 (68,76–466,79)	149 (46,39–466,79)	0,003
VEGFR2, сыворотка крови VEGFR2, serum	6508,07 (4039,96–8968,88)	6816,79 (5372,87–9467,47)	7142,47 (3811,99–8764,7)	6949,41 (3811,99–9467,47)	>0,05
VEGFR2, спинномозговая жидкость VEGFR2, cerebrospinal fluid	529,27 (250,61–915,02)	417,67 (284,99–919,85)	388,84 (265,78–575,41)	417,67 (250,61–919,85)	>0,05

Примечание. VEGFA – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; VEGFR1, VEGFR2 – рецепторы VEGFA.
Note. VEGFA – vascular endothelial growth factor A; VEGFR1, VEGFR2 – VEGFA receptors.

Таблица 3. Концентрация VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 у больных острым лейкозом с бластемией и без нее в дебюте заболевания, медиана (диапазон), пг/мл

Table 3. VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 concentration in acute leukemia patients with and without blastemia at the disease onset, median (range), pg/mL

Показатель Parameter	Все пациенты VEGFA (n = 74); VEGFR1/R2 (n = 35) Total patients VEGFA (n = 74); VEGFR1/R2 (n = 35)	Пациенты с бластемией (n = 67) Patients with blastemia (n = 67)	Пациенты без бластемии (n = 7) Patients without blastemia (n = 7)	Доноры Donors
VEGFA, сыворотка крови VEGFA, serum	149,78 (5–1928) ¹	128,09 (4,76–2000) ²	470,79 (13,75–1298,01)	432,19 (196–606)
VEGFR1, сыворотка крови VEGFR1, serum	410,19 (213,21–22840,44)	Н/д N/d	Н/д N/d	462,31 (325,69–612,45)
VEGFR1, спинномозговая жидкость VEGFR1, cerebrospinal fluid	149 (46,39–466,79) ³	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d
VEGFR2, сыворотка крови VEGFR2, serum	6949,41 (3811,99–9467,47) ¹	Н/д N/d	Н/д N/d	8795,97 (6014,50–10416,03)
VEGFR2, спинномозговая жидкость VEGFR2, cerebrospinal fluid	417,67 (250,61–919,85) ⁴	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d

¹Значимое различие при сравнении с группой доноров.

²Значимое различие при сравнении с группой пациентов без бластемии.

³Значимое различие при сравнении с концентрацией VEGFR1 в сыворотке крови.

⁴Значимое различие при сравнении с концентрацией VEGFR2 в сыворотке крови.

Примечание. VEGFA – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; VEGFR1, VEGFR2 – рецепторы VEGFA; н/д – нет данных.

¹Significant difference when compared with the group of donors.

²Significant difference when compared with patients without blastemia.

³Significant difference when compared with the concentration of VEGFR1 in serum.

⁴Significant difference when compared with the concentration of VEGFR2 in serum.

Note. VEGFA – vascular endothelial growth factor A; VEGFR1, VEGFR2 – VEGFA receptors; n/d – no data.

пациентов с бластемией повысилось на 128 пг/мл по сравнению с последним повторным измерением ($p < 0,04$). При этом количество лейкоцитов у пациентов данной группы снизилось на $6 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0003$) за счет уменьшения бластной популяции. Количество моноцитов повысилось на $2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0067$), а тромбоцитов – на $40 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Не выявлено влияния концентрации VEGFA на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Анализ концентрации VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости

В дебюте заболевания медиана концентрации VEGFR1 в сыворотке крови пациентов составила 410,19 (213,21–22840,44) пг/мл и была сопоставима с концентрацией VEGFR1 у доноров – 462,31 (325,69–612,45) пг/мл.

Медиана концентрации VEGFR2 в сыворотке крови пациентов составила 6949,41 (3811,99–9467,47) пг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с медианой концентрации в сыворотке крови доноров – 8795,97 (6014,50–10416,03) пг/мл ($p = 0,0026$).

Оценить влияние наличия бластных клеток в периферической крови на сывороточную концентрацию VEGFR1 и VEGFR2 не представлялось возможным, так как только 2 пациента данной группы изначально были без бластемии.

Для 35 пациентов получены данные по измерению значений концентрации VEGFR1 и VEGFR2 в СМЖ: медиана концентрации VEGFR1 в СМЖ составила 149 (46,39–466,79) пг/мл, а VEGFR2 – 417,67 (250,61–919,85) пг/мл.

При сравнении концентраций VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови и СМЖ пациентов обнаружено, что концентрация этих рецепторов в сыворотке выше,

чем в СМЖ ($p < 0,0001$), а медиана относительной разницы концентрации рецептора (разница концентрации рецептора в сыворотке и СМЖ, поделенная на концентрацию рецептора в СМЖ) составляет 409,81 и 6949,369 пг/мл соответственно.

При этом для VEGFR1 выявлена положительная корреляция концентраций в сыворотке крови и СМЖ, а для VEGFR2 – нет.

Концентрация VEGFR1 в СМЖ была статистически значимо ниже у пациентов с В-ОЛЛ по сравнению с другими вариантами острого лейкоза. Но статистически значимых различий в концентрации рецепторов в сыворотке крови в зависимости от наличия нейр-лейкемии не обнаружено. Не выявлено влияния концентрации рецепторов на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

В источниках литературы описано увеличение экспрессии гена *VEGF* и синтеза фактора у пациентов с острым лейкозом, что предположительно должно приводить к росту секреции фактора во внеклеточное пространство. Опубликованные результаты исследований сывороточной концентрации VEGFA нередко противоположны друг другу. По данным Y.T. Tang и соавт., концентрация фактора у пациентов с острым лейкозом выше, чем у доноров [37]. При этом в исследовании H.U. Dincaslan и соавт. отмечается тенденция к снижению концентрации VEGFA в дебюте острого лейкоза с последующим ее повышением в ремиссии заболевания [24].

В нашем исследовании в дебюте заболевания определялись достоверно низкие значения сывороточной концентрации VEGFA и его главного рецептора VEGFR2 по сравнению с группой сравнения ($p < 0,0001$ и $p = 0,0026$ соответственно). При этом у пациентов

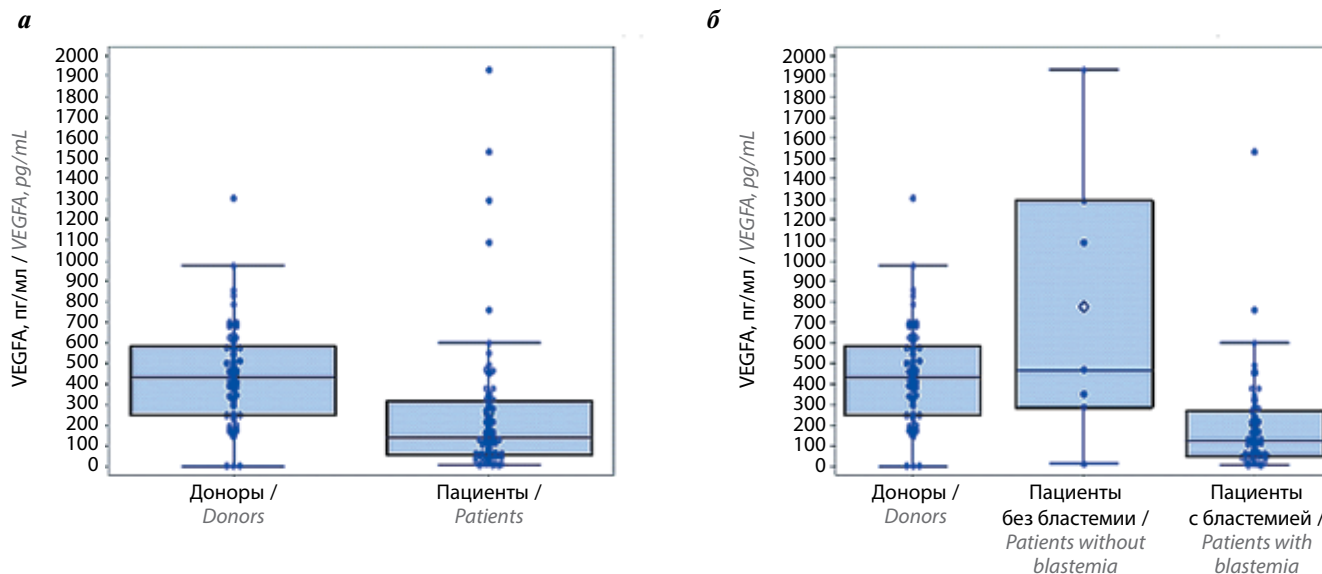


Рис. 2. Концентрация VEGFA сыворотки крови: а – доноров и общей группы пациентов; б – доноров и пациентов с бластемией и без нее в дебюте заболевания

Fig. 2. The VEGFA serum concentration: а – of donors and total patients; б – of donors and patients with and without blastemia in the disease onset

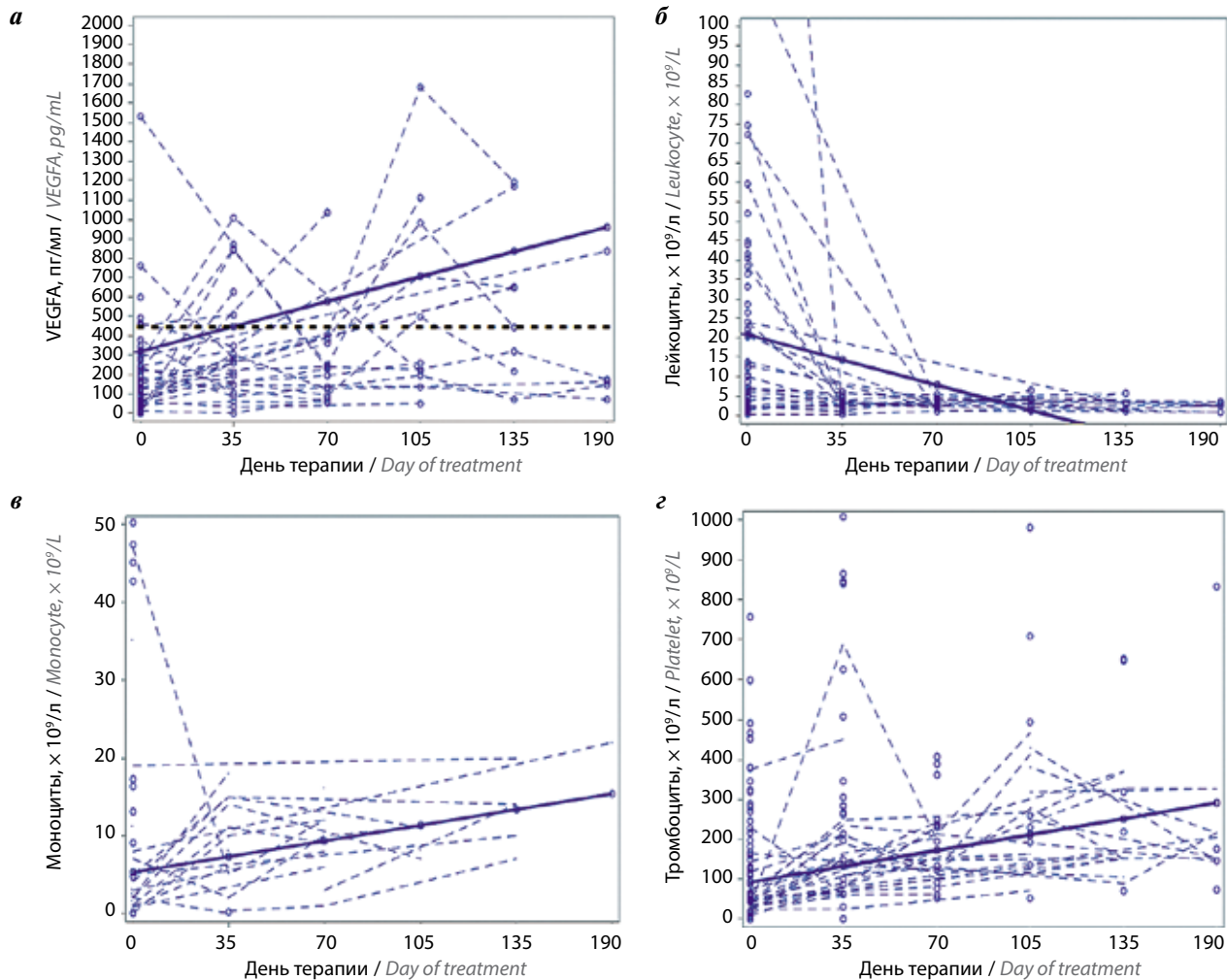


Рис. 3. Индивидуальные динамики (синяя пунктирная линия) и усредненные регрессионные зависимости (синяя сплошная линия) показателей крови больных острым лейкозом с бластемией на фоне программной химиотерапии: а – концентрация VEGFA в сыворотке (медиана концентрации VEGFA сыворотки доноров отмечена черной пунктирной линией); б – количество лейкоцитов; в – количество моноцитов; г – количество тромбоцитов

Fig. 3. Individual dynamics (blue dotted line) and averaged regression dependences (blue line) of blood parameters in acute leukemia patients with blastemia during program chemotherapy: а – VEGFA serum concentration (median of serum VEGFA concentration is marked as black dotted line); б – leukocyte count; в – monocyte count; г – platelet count

с бластемией данные показатели были значимо ниже по сравнению с таковыми у пациентов без бластных клеток в периферической крови в дебюте заболевания ($p < 0,015$). На фоне химиотерапевтического воздействия по мере уменьшения опухолевой популяции, восстановления количества нормальных клеточных элементов крови отмечалось увеличение концентрации VEGFA ($p < 0,04$).

VEGFA одновременно осуществляет регуляцию как ангиогенеза, так и гемопоэза. Стволовые кроветворные клетки-предшественницы и эндотелиальные клетки располагаются в непосредственной близости друг от друга в костном мозге, однако способ их регуляции отличается. На эндотелий сосудов оказывает воздействие VEGFA, который продуцируется клетками близлежащих тканей в случае гипоксии или повреждения, и такая регуляция называется паракриной. В процессе гемопоэза стволовые гемопоэтические

клетки получают сигналы выживания и дифференцировки преимущественно по типу аутокринного способа регуляции, когда синтез и взаимодействие VEGFA с рецепторами происходит внутри одной и той же клетки [1, 2, 4, 30]. Таким образом, стволовые кроветворные клетки-предшественницы, вероятно, не влияют на внеклеточную концентрацию VEGFA и его рецепторов, которая поддерживается в норме другими клетками: гранулоцитами, моноцитами, мегакариоцитами и тромбоцитами [3].

Известно, что опухолевые клетки при различных заболеваниях, в том числе при остром лейкозе, избыточно синтезируют VEGFA. Однако помимо самого фактора, бластные клетки также экспрессируют и рецепторы к нему [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что VEGFA при остром лейкозе осуществляет регуляцию по аутокринному пути, как и в стволовых кроветворных клетках.

Значение циркуляции растворимых рецепторов в периферической крови до конца не определено. Предполагается, что они могут играть роль ингибиторов VEGFA, связывая его до взаимодействия с рецепторами на клеточной мембране. В нашем исследовании не выявлено увеличения значений растворимых рецепторов, что, вероятно, может исключить их вклад в снижение концентрации фактора.

Эффекты воздействия через VEGFR1 могут быть противоположны сигналам через VEGFR2. По данным американской группы исследователей, в условиях патологически избыточной концентрации VEGFA подавляется развитие лимфоидных клеток как в тимусе, так и в костном мозге. Эти эффекты реализуются за счет VEGFR2. Одновременно с этим VEGFA стимулирует дифференцировку более зрелых Т-и В-клеток, способствуя их миграции из центральных в периферические лимфоидные органы посредством VEGFR1 [5].

В нашем исследовании у пациентов с острым лейкозом одновременно с низкой концентрацией VEGFA значение VEGFR2 также оказалось статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, но подобных изменений концентрации VEGFR1 не выявлено.

Концентрация VEGFR1 и VEGFR2 в ликворе оказалась значимо ниже, чем в сыворотке крови ($p < 0,0001$). При этом для VEGFR1 выявлена положительная корреляция между значением концентрации рецептора в сыворотке и СМЖ. Также обнаружено, что концен-

трация VEGFR1 в СМЖ была статистически значимо ниже у пациентов с В-ОЛЛ по сравнению с другими вариантами лейкемии ($p = 0,003$). При этом подобных закономерностей не выявлено для VEGFR2. Данные отличия могут свидетельствовать в пользу разнородности биологических эффектов VEGFR1 и VEGFR2.

Изменение показателей, которое мы обнаружили, может быть связано со снижением количества клеточных элементов крови, в норме продуцирующих фактор (тромбоциты, моноциты), что является одним из основных клинических проявлений при остром лейкозе. С другой стороны, нельзя также до конца исключить избыточное использование экзогенного фактора в метаболизме бластных клеток.

Заключение

В нашем исследовании выявлено снижение концентраций VEGFA и VEGFR2 в сыворотке у пациентов в дебюте острого лейкоза. Наибольший дефицит исследуемых параметров обнаружен у больных с бластемией. При этом отмечена тенденция к восстановлению уровня VEGFA на фоне терапевтического воздействия.

VEGFA относится к белкам, для которых характерны как паракринный, так и аутокринный пути передачи сигнала. По данным литературы, фактор в стволовых кроветворных клетках и бластных клетках при остром лейкозе реализует эффекты через внутреннюю аутокринную стимуляцию, что может объяснить отсутствие повышения концентрации VEGFA в сыворотке крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669–76. DOI: 10.1038/nm0603-669
- Gerber H.P., Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis. *J Mol Med* 2003;81(1):20–31. DOI: 10.1007/s00109-002-0397-4
- Kusumanto Y.H., Dam W.A., Hospers G.A.P. et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6(4):283–7. DOI: 10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba
- Dias S., Hattori K., Zhu Z. et al. Autocrine stimulation of VEGFR-2 activates human leukemic cell growth and migration. *J Clin Invest* 2000;106(4):511–21. DOI: 10.1172/JCI8978
- Huang Y., Edwards G., Tsai A. et al. Distinct roles of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the aberrant hematopoiesis associated with elevated levels of VEGF. *Blood* 2007;110(2):624–31. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065714
- Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal* 2007;19(10):2003–12. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013
- Кузнецова О.М., Березов Т.Т., Чернов Н.Н. и др. Анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных остеосаркомой. *Вестник РУДН, серия Медицина* 2005;№1(29).
Kuznetsova O.M., Berezov T.T., Chernov N.N. et al. Analysis of vascular endothelial growth factor concentration in serum of patients with osteosarcoma. *Vestnik RUDN, seria Meditsina = RUDN University Bulletin, Medicine series* 2005;№1(29). (In Russ.).
- Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2016;12(2):53–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57
Popkov V.M., Ponukalin A.N., Zakharova N.B. Vascular endothelial growth factor in diagnostics of metastases of a muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(2):53–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57
- Шевченко А.Н., Бреус А.А., Нескубина И.В. и др. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Южно-Российский онкологический журнал* 2020;1(1):6–22. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-1
Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V. et al. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2020;1(1):6–22. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-1

10. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285(21):1182–6.
11. Вартанян А.А. Основные закономерности ангиогенеза при онкогематологических заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2013;6(4):343–53.
Vartanyan A.A. Basic mechanisms of angiogenesis in hematological malignancies. *Clinicheskaya oncogematologia = Clinical Oncohematology* 2013;6(4):343–53. (In Russ.).
12. Letilovic T, Vrhovac R., Verstovsek S. et al. Role of angiogenesis in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006;107(5):925–34. DOI: 10.1002/cncr.22086
13. Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И. и др. Экспрессия васкулоэндотелиального и тромбоцитарного фактора роста в первичной опухоли колоректального рака как фактор прогноза раннего рецидива. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2020(4):74–86.
DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-74-86
Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I. et al. Expression of vasculoendothelial and plate growth factors in primary colorectal tumor as a predictor of early recurrence. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal* 2020(4):74–86. (In Russ.).
DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-74-86
14. Rabitsch W., Sperr W.R., Lechner K. et al. Bone marrow microvessel density and its prognostic significance in AML. *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1369–73.
DOI: 10.1080/10428190410001663707
15. Pulè M.A., Gullmann C., Dennis D. et al. Increased angiogenesis in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukaemia has no prognostic significance. *Br J Haematol* 2002;118(4):991–8. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03761.x
16. Bellamy W.T. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in multiple myeloma and other hematopoietic malignancies. *Semin Oncol* 2001;28(6):551–9.
DOI: 10.1016/S0093-7754(01)90023-5
17. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М. и др. РОЕМС-синдром (описание наблюдения и обзор литературы). *Клиническая онкогематология* 2008;1(2):145–55.
Klodzinskiy A.A., Ryzhko V.V., Sorkina O.M. et al. POEMS syndrome (a case report and literature review). *Clinicheskaya oncogematologia = Clinical Oncohematology* 2008;1(2):145–55. (In Russ.).
18. Vaux D.L., Cory S., Adams J.M. *bcl-2* gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988;335(6189):440–2. DOI: 10.1038/335440a0
19. Larsson A., Sköldenberg E., Ericson H. Serum and plasma levels of FGF-2 and VEGF in healthy blood donors. *Angiogenesis* 2002;5(1–2):107–10. DOI: 10.1023/A:1021588227705
20. Zhou Z., Ju H., Sun M., Chen H. Serum vascular endothelial growth factor levels correlate with severity of retinopathy in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers* 2019;2019:9401628. DOI: 10.1155/2019/9401628
21. Podar K., Anderson K.C. Emerging therapies targeting tumor vasculature in multiple myeloma and other hematologic and solid malignancies. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11(9):1005–24. DOI: 10.2174/156800911798073113
22. Rabitsch W., Sperr W., Lechner K. et al. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia* 2001;15:976–80. DOI: 10.1038/sj.leu.2402124
23. Калитин Н.Н., Дудина Г.А., Семочкин С.В., Карамышева А.Ф. Анализ экспрессии генов *VEGF-A/VEGFR1/VEGFR2* у пациентов с миелодиспластическим синдромом. *Терапевтический архив* 2017;89(7):39–44. DOI: 10.17116/terarkh201789739-44
24. Kalitin N.N., Dudina G.A., Semochkin S.V., Karamysheva A.F. Analysis of *VEGF-A/VEGFR1/VEGFR2* gene expression in patients with myelodysplastic syndrome. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive* 2017;89(7):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789739-44
25. Dincaslan H.U., Yavuz G., Unal E. et al. Does serum soluble vascular endothelial growth factor levels have different importance in pediatric acute leukemia and malignant lymphoma patients? *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(7):503–16. DOI: 10.3109/08880018.2010.493574
26. Leblebisatan G., Antmen B.L., Sasmaz I. et al. Vascular endothelial growth factor levels in childhood acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28(1):24–8. DOI: 10.1007/s12288-011-0102-2
27. Tang Y.T., Jiang F., Guo L. et al. The soluble VEGF receptor 1 and 2 expression in cerebral spinal fluid as an indicator for leukemia central nervous system metastasis. *J Neurooncol* 2013;112(3):329–38. DOI: 10.1007/s11060-013-1066-x
28. Hiramatsu A., Miwaa H., Shikamia M. et al. Disease-specific expression of VEGF and its receptors in AML cells: possible autocrine pathway of VEGF/type1 receptor of VEGF in t(15;17) AML and VEGF/type2 receptor of VEGF in t(8;21) AML. *Leuk Lymphoma* 2006;47(1):89–95. DOI: 10.1080/10428190500270386
29. Kim D.H., Lee N.Y., Lee M.H. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene (VEGFA) polymorphism can predict the prognosis in acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 2008;140(1):71–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06887.x
30. Santos S.C.R., Dias S. Internal and external autocrine VEGF/KDR loops regulate survival of subsets of acute leukemia through distinct signaling pathways. *Blood* 2004;103(10):3883–9. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1634
31. Gerber H.P., Malik A.K., Solar G.P. et al. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature* 2002;417(6892):954–8. DOI: 10.1038/nature00821
32. Padró T., Bieker R., Ruiz S. et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002;16(7):1302–10. DOI: 10.1038/sj.leu.2402534
33. Song M., Wang H., Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9(1):103. DOI: 10.1186/s13643-020-01368-9
34. Jeha S., Smith F.O., Estey E. et al. Comparison between pediatric acute myeloid leukemia (AML) and adult AML in VEGF and KDR (VEGF-R2) protein levels. *Leuk Res* 2002;26(4):399–402. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00149-7
35. Münch V., Trentin L., Herzig J. et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood* 2017;130(5):643–54. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769315
36. Izraeli S., Eckert C. Targeted therapy of CNS leukemia? *Blood* 2017;130(5):562–3. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788430
37. Kato I., Nishinaka Y., Nakamura M. et al. Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGFA. *Blood* 2017;129(23):3126–9. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721712
38. Tang Y.T., Jiang F., Guo L. et al. Expression and significance of vascular endothelial growth factor A and C in leukemia central nervous system metastasis. *Leuk Res* 2013;37(4):359–66. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.10.008

Вклад авторов

Е.И. Захарько: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи, получение данных для анализа;
В.Н. Двирнык, О.А. Алёшина, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистическая обработка данных;
Д.Г. Дрокова, Е.Б. Рыбкина, К.А. Лавришинец, А.В. Булгаков, М.Н. Панасенко, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, Т.В. Гапонова, В.В. Троицкая: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.I. Zakharko: study design development, data analysis, article writing, obtaining data for analysis;
V.N. Dvirnyk, O.A. Aleshina, E.N. Parovichnikova: study design development, data analysis, article writing;
Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;
D.G. Drokova, E.B. Rybkina, K.A. Lavrishinets, A.V. Bulgakov, M.N. Panasenko, Z.T. Fidarova, I.A. Lukianova, T.V. Gaponova, V.V. Troitskaya: obtaining data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Захарько / E.I. Zakharko: <https://orcid.org/0000-0002-1884-352X>
В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
Д.Г. Дрокова / D.G. Drokova: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>
Е.Б. Рыбкина / E.B. Rybkina: <https://orcid.org/0000-0001-6601-4913>
К.А. Лавришинец / K.A. Lavrishinets: <https://orcid.org/0009-0001-5029-1964>
А.В. Булгаков / A.V. Bulgakov: <https://orcid.org/0000-0002-3676-9626>
М.Н. Панасенко / M.N. Panasenko: <https://orcid.org/0000-0002-2059-1827>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
И.А. Лукьянова / I.A. Lukianova: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>
О.А. Алёшина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0001-9924-0204>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
Т.В. Гапонова / T.V. Gaponova: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>
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 со спонсорским участием ассоциации «Национальное гематологическое общество».

Funding. The study was performed with funding of National Hematological Society.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом, носило проспективный характер и проводилось с 2018 по 2022 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee, was prospective and was conducted from 2018 to 2022 at the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи–Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение

В.Г. Потапенко¹, Д.С. Абрамов², В.В. Байков³, Т.Л. Григорьева⁴, М.С. Селинкина⁴, Л.О. Никольская⁴, Ж.-Ф. Эмиль^{5,6}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³НИИ 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;

⁴ГАУЗ «Городская больница г. Орск»; Россия, 462401 Орск, ул. Докучаева, 2А;

⁵Госпиталь им. Амбруаза Паре; Франция, 92100 Булонь-Бийанкур, пр-кт Шарля-де-Голля, 9;

⁶Версальский университет Сен-Кантен-ан-Ивелин; Франция, 78000 Версаль, Авеню де Пари, 55

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

Болезнь Розаи–Дорфмана – самый частый вариант нелангерансоклеточного гистиоцитоза. При одноочаговых формах возможно лучевое или хирургическое лечение. При диссеминированных процессах проводится системная химиотерапия, позволяющая излечить часть пациентов. В статье приведены обзор литературы и клиническое наблюдение пациентки 34 лет с многоочаговой мультисистемной формой болезни Розаи–Дорфмана и поражением костей и плевры. Диагноз был поставлен на основании данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследования биоптата опухоли. С ноября 2021 г. пациентке было проведено 6 курсов химиотерапии кладрибином и 8 введений золедроновой кислоты с достижением стойкой ремиссии. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно.

Ключевые слова: болезнь Розаи–Дорфмана, кладрибин, гистиоцитоз, эмпириополез, *MAP2K1*

Для цитирования: Потапенко В.Г., Абрамов Д.С., Байков В.В. и др. Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи–Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогематология 2024;19(2):46–55. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

Cladribine chemotherapy of multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease: literature review and case report

V.G. Potapenko¹, D.S. Abramov², V.V. Baykov³, T.L. Grigorieva⁴, M.S. Selinkina⁴, L.O. Nikolskaya⁴, Jean-Francois Emile^{5,6}

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

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

³Raisa 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;

⁴Orsk City Hospital; 2A Dokuchaeva St., Orsk 462401, Russia;

⁵Ambroise Pare Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris; 9 Av. Charles de Gaulle, Boulogne-Billancourt 92100, France;

⁶Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University; 55 Av. de Paris, Versailles 78035, France

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

Rosai–Dorfman disease is the most frequent variant of non-Langerhans cell histiocytosis. Local forms can be resected or irradiated. If the process involves multiple organs, systemic chemotherapy can cure some patients. This article includes literature review and a case report of a 34-year-old patient with multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease with bone and pleural involvement. The diagnosis was based on histological, immunohistochemical, and molecular studies of tumor tissue. Since November 2021, 6 courses of chemotherapy with cladribine and 8 infusions of zoledronic acid were carried out with achievement of durable remission. The tolerance was acceptable.

Keywords: Rosai–Dorfman disease, cladribine, histiocytosis, emperipolesis, *MAP2K1*

For citation: Potapenko V.G., Abramov D.S., Baykov V.V. et al. Cladribine chemotherapy of multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease: literature review and case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2): 46–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

Введение

Болезнь Розай–Дорфмана–Дестома, чаще называемая болезнью Розай–Дорфмана (БРД), – редкий вариант нелангергансоклеточного гистиоцитоза. Заболевание впервые было описано в 60-х годах XX века патологами Пьером Дестомом, Хуаном Розай и Рональдом Дорфманом. Основным проявлением болезни было резкое увеличение шейных лимфатических узлов, а при гистологическом исследовании отмечались массивные скопления гистиоцитов в синусах. Авторы назвали заболевание «синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией» [1]. Термин «болезнь Розай–Дорфмана» ранее относился к экстранодальным поражениям, но в дальнейшем стал синонимом болезни вне зависимости от локализации. В первых публикациях БРД была описана у детей, однако позже оказалось, что она развивается и у взрослых; медиана возраста начала заболевания, по некоторым данным, может достигать 56 лет [2].

В соответствии с актуальной классификацией Международного гистиоцитарного общества различные формы БРД рассматриваются в разных группах: вариант с изолированным кожным поражением отнесен к С-группе, а остальные – к R-группе (табл. 1) [3].

Болезнь Розай–Дорфмана встречается как самостоятельное заболевание, так и в ассоциации с аутоиммунными, наследственными и опухолевыми процессами [4, 5].

Изменения показателей крови при БРД, как правило, неспецифичны. Могут наблюдаться лейкоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение скорости оседания эритроцитов, а также гипо- или нормохромная анемия [6].

Типичные гистологические и иммуногистохимические признаки БРД хорошо известны [7]. При БРД обнаруживают крупные гистиоциты с бледно-окрашенной цитоплазмой и характерным иммунофенотипом. Гистиоциты экспрессируют CD68 и S100, отсутствует экспрессия CD1a и лангерина (CD207) [7]. При БРД часто встречается феномен эмпериполеза – интактные лимфоциты, плазмциты или эритроциты обнаруживаются в цитоплазме гистиоцитов. Хотя феномен эмпериполеза и типичен для БРД, но он встречается и при других гистиоцитозах [8]. Клиническая картина и морфологические проявления БРД варьируют у разных пациентов, поэтому необходимо учитывать весь спектр клинических и морфологических данных. Выраженный синусный гистиоцитоз, в том числе с иммуногистохимическими признаками БРД, может быть и реактивным процессом при злокачественных новообразованиях, после протезирования

и в связи с другими причинами [9–15]. В табл. 2 приведен дифференциальный диагноз БРД [7].

Считается, что в патогенезе гистиоцитозов ведущая роль принадлежит мутациям генов, кодирующих митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК). Наиболее изучен путь киназ, регулируемых внеклеточно (Extracellular Regulated Kinases). Так, до трети пациентов имеют мутации генов *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* и реже *BRAF* [16–20].

Клинические проявления БРД зависят от локализации очагов. Ранее считали, что БРД проявляется почти исключительно двусторонней симметричной шейной лимфаденопатией, однако позже было показано, что до 43 % больных в дебюте имеют экстранодальное поражение [4], в частности с вовлечением глаз, центральной нервной системы, органов грудной и брюшной полости [4]. Описаны и симптомы интоксикации, аналогичные В-симптомам [21]. От 5 до 10 % больных имеют поражения костей, обычно в сочетании с вовлечением других органов [4]. Поражение центральной нервной системы регистрируется у менее 5 % пациентов с БРД, причем 75 % приходится на поражение головного и 25 % – спинного мозга [22]. При этом исследование спинномозговой жидкости, как правило, показывает неспецифичные изменения в виде лимфоцитарного плеоцитоза, эмпериполеза, гипогликемии, гиперпротеинарии [23]. Таким образом, симптомы БРД неспецифичны.

Терапия БРД в настоящее время не разработана. При запросе в поисковой системе PubMed по ключевым словам “Rosai–Dorfman disease” индексируются статьи, большинство которых являются описанием маленьких групп или отдельных пациентов. При локализованных формах оправдано хирургическое удаление или облучение. Описана эффективность метотрексата, ритуксимаба, иматиниба, кладрибина, глюкокортикостероидов, леналидомида у больных с прогрессированием после местной терапии, а также при системных формах [24–26]. Появляются публикации, посвященные таргетным препаратам – ингибиторам МАРК-пути.

Одна из основных проблем в использовании ингибиторов МАРК – токсичность препаратов. Так, в работе J.P. Abeukoop и соавт. показана эффективность кобиметиниба у 16 пациентов [27]. Частота общего ответа составила 69 %, однако нежелательные явления II степени и выше были зарегистрированы у 12 (75 %) пациентов, при этом 9 (56 %) больным потребовалось снижение дозы или отмена препарата. Нежелательные явления и доступность – основные лимитирующие факторы, поэтому многими экспертными группами

Таблица 1. Классификация гистиоцитозов и новообразований, происходящих из макрофагов и дендритных клеток

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

Группа Group	Описание группы Group description	Заболевание Disease
L	Группа гистиоцитоза из клеток Лангерганса и родственных новообразований Group of Langerhans cells histiocytosis and related neoplasms	<ul style="list-style-type: none"> • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Гистиоцитоз из недетерминированных клеток • Болезнь Эрлгейма—Честера • Смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса/болезнь Эрлгейма—Честера • Langerhans cells histiocytosis • Indeterminate cell histiocytosis • Erdheim—Chester disease • Mixed Langerhans cells histiocytosis/Erdheim-Chester disease
C	Гистиоцитозы с поражением кожи и слизистых оболочек Cutaneous and mucocutaneous histiocytoses	<ul style="list-style-type: none"> • Кожный нелангергансоподобный гистиоцитоз: <ul style="list-style-type: none"> – ксантогранулема: ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема взрослых, солитарная ретикулогистиоцитоза, доброкачественный гистиоцитоз кожи головы и шеи, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз – нексантогранулемные: кожная форма болезни Розаи—Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, другие кожные нелангергансоподобные гистиоцитозы неуточненные • Кожный нелангергансоподобный гистиоцитоз со значительным системным компонентом • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis: <ul style="list-style-type: none"> – XG family: juvenile xanthogranuloma, adult xanthogranuloma, solitary reticulohistiocytoma, benign cephalic histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, progressive nodular histiocytosis – Non-XG family: cutaneous form of Rosai—Dorfman disease, necrobiotic xanthogranuloma, cutaneous histiocytoses not otherwise specified • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis with a major systemic component
R	Болезнь Розаи—Дорфмана и неклассифицированные Rosai—Dorfman disease and unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Семейная болезнь Розаи—Дорфмана • Sporadic болезнь Розаи—Дорфмана: классическая, экстранодальная, болезнь Розаи—Дорфмана, сочетающаяся с неоплазией или иммунным заболеванием, неклассифицируемая • Другие гистиоцитозы, не вошедшие в группы C, L, M, H • Familial Rosai—Dorfman disease • Sporadic Rosai—Dorfman disease: classical, extranodal, neoplasia- or immune disease-associated Rosai—Dorfman disease, unclassified • Other histiocytoses not included in groups C, L, M, H
M	Малигнизированные: злокачественный гистиоцитоз и саркомы — гистиоцитарная, из индердигитирующих клеток, клеток Лангерганса, недетерминированных клеток Malignant: malignant histiocytosis and sarcomas — histiocytic, from inderdigitating cells, Langerhans cells, indeterminate cells	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный злокачественный гистиоцитоз • Вторичный злокачественный гистиоцитоз (следующий за или ассоциированный с другим гемобластозом) • Primary malignant histiocytosis • Secondary malignant histiocytosis (following or associated with another hematological malignancy)
H	Гемофагоцитарный синдром и синдром активации макрофагов Hemophagocytic syndrome and macrophage activation syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный гемофагоцитарный синдром: наследуемые состояния, связанные с дефектом одного гена • Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (наследуемый не по закону Менделя) • Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неуточненного/неизвестного генеза • Primary hemophagocytic syndrome: inherited conditions associated with single gene defect • Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (not Mendelian inheritance) • Hemophagocytic lymphohistiocytosis of uncertain/unknown origin

рекомендовано применение ингибиторов МАРК только при рефрактерности к нетаргетной химиотерапии [24].

Представленная статья – часть работы Городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург) по изучению гистиоцитозов у взрослых. Ранее были опубликованы клинические наблюдения пациентов с БРД,

ALK(+)-гистиоцитозами, болезнью Кикучи–Фуджимото, первые собственные данные по молекулярной диагностике и обзор литературы, посвященной гистиоцитозу из клеток Лангерганса [28–35].

Течение БРД варьирует у разных больных, поэтому описания клинических наблюдений имеют практический

Таблица 2. Дифференциальный диагноз болезни Розай–Дорфмана (БРД)

Table 2. Differential diagnosis of Rosai–Dorfman disease (RDD)

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки, свойственные заболеванию, указанному в столбце 1 Differential signs characteristic of the disease indicated in column 1
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Langerhans cells histiocytosis	Избыток гистиоцитов в синусах лимфатических узлов Гистиоциты экспрессируют S100 Описаны сочетания гистиоцитоза из клеток Лангерганса и БРД Excess of histiocytes in the lymph nodes sinuses S100 expression by histiocytes Combinations of Langerhans cell histiocytosis and RDD have been described	<ul style="list-style-type: none"> • Эозинофилия и некрозы • Ядра гистиоцитов неправильной формы с бороздками/складками • Более узкая цитоплазма • Нет эмпериполеза • Гранулы Бирбека в цитоплазме гистиоцитов • Иммунофенотип: S100(+), CD1a(+), CD207/лангерин(+) • Клетки Лангерганса в значительной части случаев моноклональны <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilia and necrosis • Irregularly shaped histiocyte nuclei with grooves/folds • Narrower cytoplasm • No emperipolesis • Birbeck granules in the cytoplasm of histiocytes • Immunophenotype: S100(+), CD1a(+), CD207/langerin(+) • Langerhans cells are monoclonal in a significant proportion of cases
Хроническое гранулематозное воспален ие Chronic granulomatous inflammation	—	<ul style="list-style-type: none"> • Скопления гистиоцитов определяются не только в синусах • Имеются признаки острого или хронического воспаления, встречаются некрозы • Многоядерные клетки и эпителиоидные гистиоциты, которые морфологически отличаются от гистиоцитов при БРД <ul style="list-style-type: none"> • Clusters of histiocytes are detected not only in the sinuses • There are signs of acute or chronic inflammation, necrosis occurs • Multinucleated cells and epithelioid histiocytes, which are morphologically different from histiocytes in RDD
IgG4-ассоциированное заболевание IgG4-associated disease	У части пациентов с БРД присутствует склероз и увеличено число IgG4(+)-плазматических клеток, в том числе выше пороговых значений. Эти признаки чаще встречаются в экстранодальных очагах БРД Some patients with RDD have sclerosis and an increased number of IgG4(+) plasma cells, including those above threshold values. These signs are more common in extranodal RDD lesions	Поражения лимфатических узлов могут напоминать: <ul style="list-style-type: none"> • мультицентрическую форму болезни Кастлемана; • прогрессивную трансформацию герминативных центров; • фолликулярную гиперплазию; • воспалительную псевдоопухоль Lymph node lesions may resemble: <ul style="list-style-type: none"> • multicentric form of Castleman's disease; • progressive transformation of germinal centers; • follicular hyperplasia; • inflammatory pseudotumor Признаки IgG4-ассоциированного заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • склероз и увеличение количества IgG4(+)-плазматических клеток (диагностический порог: IgG4/IgG – 40 % и количество IgG4(+)-плазматических клеток >100 в поле зрения при большом увеличении); • отсутствуют S100(+)-гистиоциты и эмпериполез Signs of IgG4-associated disease: <ul style="list-style-type: none"> • sclerosis and an increase IgG4(+) plasma cells number (diagnostic threshold: IgG4/IgG – 40 % and the number of IgG4(+) plasma cells >100 per field of view at high magnification); • there are no S100(+) histiocytes and emperipolesis
Метастатическая меланома или карцинома Metastatic melanoma or carcinoma	Клетки опухоли часто определяются в синусах лимфатического узла Tumor cells are often detected in lymph node sinuses	<ul style="list-style-type: none"> • Цитологическая атипия, часто – большое количество митотических фигур • Иммунофенотип: меланома: S100(+), HMB-45(+), MART-1(+)/ карцинома: кератины(+), S100(–) <ul style="list-style-type: none"> • Cytological atypia, often – a large number of mitotic figures • Immunophenotype: melanoma: S100(+), HMB-45(+), MART-1(+); carcinoma: keratins(+), S100(–)

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки, свойственные заболеванию, указанному в столбце 1 Differential signs characteristic of the disease indicated in column 1
Анапластическая крупноклеточная лимфома Anaplastic large cell lymphoma	Клетки лимфомы могут расти в синусах и растягивать их Lymphoma cells can grow in sinuses and stretch them	<ul style="list-style-type: none"> • Опухолевые клетки крупного размера, с подковообразными ядрами • Иммунофенотип: CD30(+), Т-клеточные антигены(+), ALK1(+/-), S100(-) • Определяются моноклональные реаранжировки Т-клеточного рецептора • t(2;5)(p23,q35) имеют до 75 % пациентов с ALK(+) • Tumor cells are large, with horseshoe-shaped nuclei • Immunophenotype: CD30(+), T-cell antigens(+), ALK1(+/-), S100(-) • Monoclonal rearrangements of the T-cell receptor are detected • t(2;5)(p23,q35) is detected in up to 75 % of patients with ALK(+)
Гистиоцитарная саркома Histiocytic sarcoma	—	<ul style="list-style-type: none"> • Опухолевые клетки замещают структуры лимфатического узла, а не только накапливаются в синусах • Есть цитологическая атипия и фигуры митоза • Опухолевые гистиоциты могут проявлять фагоцитарную активность • Эмпериполез не истинный и неярко выраженный • Tumor cells replace lymph node structures rather than just accumulate in the sinuses • There is cytological atypia and mitotic figures • Tumor histiocytes may exhibit phagocytic activity • Emperipolesis is not true and not clearly expressed
Классическая лимфома Ходжкина Classic Hodgkin's lymphoma	Локализация опухолевых клеток в синусах лимфатических узлов возможна, однако встречается редко Localization of tumor cells in lymph nodes sinuses is possible, but rare	<ul style="list-style-type: none"> • Имеются клетки Рид–Штернберга и Ходжкина • Иммунофенотип: CD30(+), CD15(+/-), CD45/LCA(-), Pax-5dim, S100(-) • There are Reed–Sternberg and Hodgkin cells • Immunophenotype: CD30(+), CD15(+/-), CD45/LCA(-), Pax-5dim, S100(-)
Токсоплазменный лимфаденит Toxoplasma lymphadenitis	—	<p>Диагностическая триада:</p> <ul style="list-style-type: none"> • скопления моноцитоподобных В-клеток в синусах • фолликулярная гиперплазия • скопления эпителиоидных гистиоцитов в реактивных герминативных центрах <p>Diagnostic triad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • accumulations of monocytoid B cells in the sinuses • follicular hyperplasia • accumulations of epithelioid histiocytes in reactive germinal centers
Синусный гистиоцитоз Sinus histiocytosis	—	<ul style="list-style-type: none"> • В лимфатических узлах картина неспецифической гиперплазии • Гистиоциты цитологически не похожи на гистиоциты при БРД: меньше по размеру, цитоплазмы меньше, нет эмпериполеза • Nonspecific hyperplasia in the lymph nodes • Histiocytes are cytologically not similar to histiocytes in RDD: smaller in size, less cytoplasm, no emperipolesis
Заболевания с мутацией SLC29A3 Diseases with the SLC29A3 mutation		
Фейсалабадский гистиоцитоз Faisalabad histiocytosis	Гистологически напоминает БРД Histologically resembles RDD	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдается у детей • Полоска 11q25, аутосомно-рецессивное наследование • Нейросенсорная тугоухость и контрактуры • Observed in children • 11q25 aberration, autosomal recessive inheritance • Sensorineural hearing loss and contractures
Н-синдром H-syndrome	Кожные изменения могут иметь гистологические признаки БРД, в том числе эмпериполез Skin changes may have histological RDD features, including emperipolesis	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдается у детей • Уплотненные, гиперпигментированные кожные бляшки с гипертрихозом • Увеличение печени, пороки сердца, потеря слуха и гипогонадизм • Observed in children • Indurated, hyperpigmented skin plaques with hypertrichosis • Enlarged liver, heart defects, hearing loss and hypogonadism
PHID-синдром PHID-syndrome	Кожные изменения могут иметь гистологические признаки БРД, в том числе эмпериполез Skin changes may have histological RDD features, including emperipolesis	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдается у детей • Пигментный гипертрихоз и инсулинозависимый сахарный диабет • Observed in children • Pigmentary hypertrichosis and insulin-dependent diabetes mellitus

интерес. Цель работы – представить проявления заболевания и лечение пациентки с многоочаговой мультисистемной формой БРД.

Клинический случай

Пациентка, 34 лет, в январе 2021 г. стала отмечать боль в спине. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудного отдела позвоночника и компьютерной томографии органов грудной клетки была выявлена деструкция заднего отростка X ребра справа и тела Th10. В костальной плевре правого легкого обнаружены одно крупное мягкотканное (40–50 единиц Хаунсфилда) и множественные более мелкие гиперденсные образования с четкими контурами, размерами до 10 мм. Крупное гиперваскулярное образование размером 79 × 34 × 20 мм имело неровный контур и находилось по ходу X и XI ребер. Определялась инвазия в межреберные мышцы и мягкие ткани предпозвоночного пространства. Результаты компьютерной томографии представлены на рис. 1, 2.

В апреле 2021 г. пациентке проведены резекция мягких тканей грудной стенки, задних отростков IX, X и XI ребер с экзартикуляцией головок, плоскостная резекция тела Th10 и X корешка справа с пластикой грудной стенки местными тканями. Биоптат направлен в патологоанатомическое отделение.

При гистологическом исследовании выявлен массивный клеточный инфильтрат в фиброзной строме. Среди

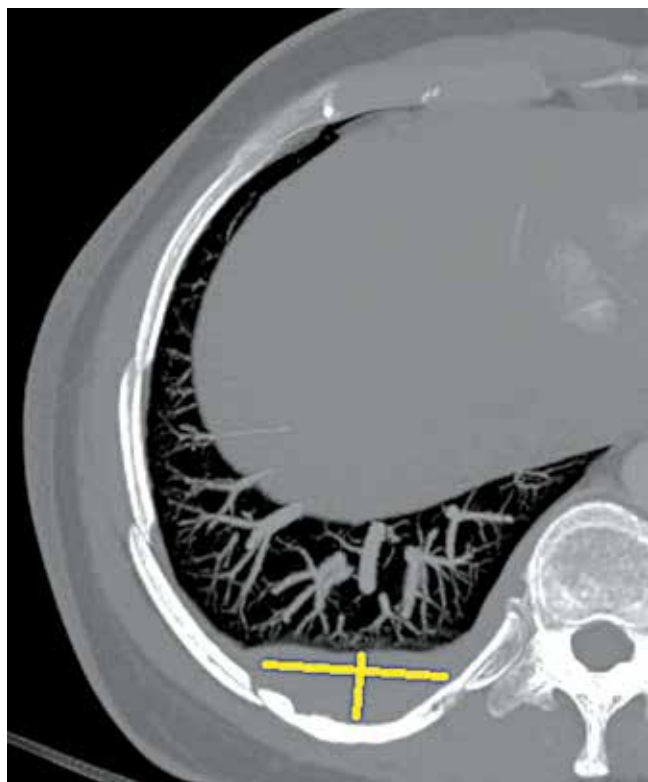


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки. Образование плевры правого легкого отмечено желтыми линиями
Fig. 1. Chest computer tomography. Tumor of the right pleura marked by yellow lines

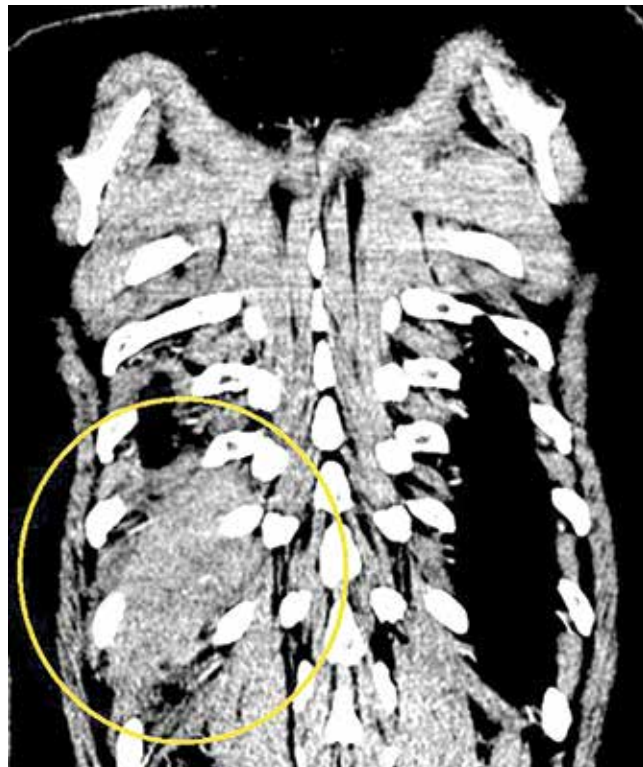


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки. Образование плевры правого легкого отмечено желтым овалом

Fig. 2. Chest computer tomography. Tumor of the right pleura marked by yellow round

лимфоплазмоцитарного инфильтрата определялись скопления крупных макрофагов с крупными пузырьковидными ядрами, широкой светлой цитоплазмой и признаками эмбриополеза (рис. 3).

В гистиоцитах обнаружена экспрессия PU.1, CD163, S100 и OCT2. Отдельные клетки окрашивались в реакции с антителами к pERK. Экспрессия Pax-5 и CD1a отсутствовала. При микроскопии в поле зрения при большом увеличении обнаруживалось до 20 плазматических клеток с экспрессией IgG4. При панельном секвенировании нового поколения выявлена мутация 5-го (максимального) класса патогенности MAP2K1 с.607G>A, p.(Glu203Lys) с вариантной аллельной частотой 4,5 % (панель секвенирования ДНК состояла из 69 генов, включающих мутации, описанные при гистиоцитозах, миелоидных опухолях, и генов, кодирующих MAPK [36]). Диагностирована БРД с поражением плевры и костей.

После оперативного лечения боль в спине разрешилась. Однако по данным МРТ грудного отдела позвоночника через 2 мес после операции на уровне Th8–Th12 обнаружено кистозно-солидное объемное образование размером до 27 × 45 × 134 мм с четким неровным контуром; в образовании и в телах указанных позвонков накапливалось контрастное вещество. Диагностировано прогрессирующее.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с глюкозой, выполненной через 4 мес после операции (17.08.2021),

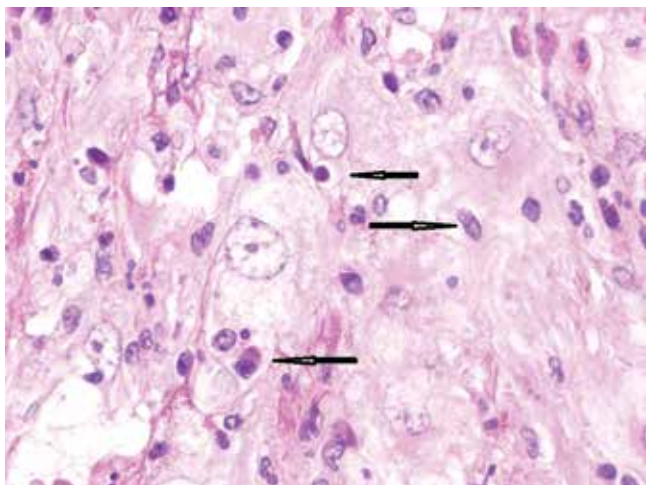


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата образования (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Видны типичные для болезни Розаи–Дорфмана крупные гистиоциты с крупным ядром, широкой бледной цитоплазмой. Лимфоциты и нейтрофилы в цитоплазме указаны стрелками (эмпериполез)

Fig. 3. Tumor tissue (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). The large histiocytes typical of Rosai–Dorfman disease with a large nucleus, broad pale cytoplasm. Lymphocytes and neutrophils in the cytoplasm are indicated by arrows (emperipolesis)

отмечены новые очаги и метаболическая активность в области оперативного лечения (максимальное накопление радиофармацевтического препарата (standardized uptake value, SUV_{max}) 3,54). Кроме этого, обнаружилось метаболически активное объемное образование с деструкцией верхней челюсти в области альвеолярной дуги и твердого нёба. Образование размером $23 \times 20 \times 15$ мм с SUV_{max} 18,72 прорастало в полость носа и частично разрушало сошник и нижние носовые раковины. В просвете позвоночного канала на уровне Th11–Th12, а также в правом межпозвоночном отверстии Th11–Th12 обнаружено 2 активных очага до 12×7 мм с SUV_{max} 13,48. В аорте SUV_{max} составило 1,54, в печени – 2,47. Выполнена повторная биопсия образования в ротовой полости. Подтверждено поражение гистиоцитозом Розаи–Дорфмана.

В течение 2 мес состояние больной продолжало ухудшаться. На твердом нёбе появилось ощущение инородного тела. Опять выросла боль в спине и появились признаки миелокомпрессии: к началу ноября 2021 г. из-за слабости в ногах пациентка могла передвигаться только с опорой на ходунки.

В ноябре 2021 г. проведен 1-й курс химиотерапии кладрибином. Доза была выбрана стандартная: 5 мг/м^2 5 дней подряд, 1 раз в 28 дней до 6 курсов. В последующий месяц после начала терапии состояние стабилизировалось. По результатам контрольной МРТ в позвоночном канале на уровне грудного отдела сохранялось контрастное образование размером $74 \times 11,8 \times 37,2$ мм с сужением просвета канала и компрессией спинного мозга. Химиотерапия была продолжена. В связи с поражением костной ткани с января 2022 г. начата терапия золедроновой кислотой по 4 мг 1 раз в 3 мес до 2 лет.

После 3-го курса, через 3 мес после начала химиотерапии, началось улучшение. Больная отметила уменьшение боли и исчезновение потребности в ежедневном приеме анальгетиков. Пациентка расширила двигательный режим и вместо ходунков стала использовать трость. После 4-го курса исчезла опухоль твердого нёба. На ее месте осталась ямка. Продолжено лечение по запланированной программе до апреля 2022 г. Положительная динамика сохранялась: через 2 мес исчезла необходимость в опоре при движении.

Переносимость химиотерапии была удовлетворительна. Из нежелательных явлений отмечалась выраженная лимфопения, которая появилась после 1-го курса и сохранялась весь период наблюдения. Инфекционных осложнений не зафиксировано.

При повторной ПЭТ/КТ с глюкозой, выполненной в мае 2022 г., через месяц после завершения лечения, отмечено сохранение метаболической активности в костях лицевого черепа. Сохранялось мягкотканное образование в альвеолярных отростках верхних челюстей и полости носа со скинтиграфическим размером 36×30 мм и SUV_{max} 14,6. Очаги неравномерной патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата (SUV_{max} 7,6) в позвоночном канале отмечены на уровне Th11–L1 и в межпозвоночных отверстиях на уровне Th11–12. Однако, несмотря на это, боль устойчиво уменьшалась и общее самочувствие пациентки становилось лучше. В соответствии с критериями Международного гистиоцитарного общества достигнут хороший ответ. Продолжено динамическое наблюдение.

При повторной ПЭТ/КТ, выполненной еще через год (май 2023 г.), подтверждена положительная динамика. На уровне оперативного вмешательства в позвоночном канале снизилась метаболическая активность до SUV_{max} 2,2. Образование в области альвеолярных отростков верхних челюстей и полости носа уменьшилось до 31×18 мм, и активность снизилась до 7,3 (SUV_{max} пула крови 1,74, SUV_{max} печени 2,39). Пациентка свободно передвигается, водит машину и ведет привычный образ жизни. Период наблюдения – 24 мес (апрель 2024 г.).

Обсуждение

Болезнь Розаи–Дорфмана относится к редким клональным (но незлокачественным) гистиоцитозам. Течение заболевания может варьировать. По данным групповых исследований, примерно половина пациентов с БРД – больные с диссеминированными мультисистемными формами [19], как и в представленном наблюдении.

У пациентки ведущей жалобой была боль из-за поражения костей. Кости при БРД страдают редко. Очаги остеолитического характера могут иметь, по разным данным, от 3,6 до 5 % пациентов [4, 19]. Данные исследования с участием 15 пациентов показали, что оссалгия – самое частое проявление заболевания [37].

Кладрибин относится к классу антиметаболитов. Он показал высокую антипролиферативную активность

при злокачественных опухолях из клеток моноцитарно-макрофагальной дифференцировки, в том числе гистиоцитозах [38]. Опубликованы единичные [39, 40] и групповые клинические данные, которые свидетельствуют о высокой эффективности препарата. В одной из самых крупных работ V. Sathyanarayanan и соавт. показаны результаты лечения кладрибином 5 пациентов с БРД. Медиана количества курсов кладрибина – 6 (2–7). У всех достигнуто улучшение. Частота общего ответа была 80 %, при этом у 1 пациента через 29 мес констатировано прогрессирование, а у остальных ответ сохраняется. Медиана наблюдения составила 38,5 (6–76) мес [2]. Аналогичные результаты получены и в исследовании клиники Мейо у 6 пациентов [41]. Высокая эффективность кладрибина позволяет ожидать длительной ремиссии у представленной больной.

В связи с остеолитическим процессом пациентка получала золедроновую кислоту. Для пациентов с гистиоцитозами использование ингибиторов костной резорбции (бисфосфонатов и блокаторов RANK/RANKL-рецепторов), в том числе в качестве противоопухолевых препаратов, обосновано патогенетически [42], так как остеокласты и гистиоциты/макрофаги имеют общий гистогенез. В ретроспективном многоцентровом исследовании D. Chellapandian и соавт. изучена эффективность монотерапии бисфосфонатами в смешанной группе ($n = 18$) взрослых и детей с медианой возраста 23,7 (5,7–38,3) года. У всех был дебют или первый рецидив многоочагового и мультисистемного гистиоцитоза. Все пациенты указали на уменьшение оссалгии. У 13 (72 %) зафиксировано полное исчезновение костных ($n = 13$), а также кожных ($n = 1$), гипофизарных ($n = 1$) и легочных ($n = 1$) очагов. У 2 больных отмечен частичный ответ, у 3 ответ не зафиксирован. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 75 % [43]. Других наблюдений крупных

групп пациентов с монотерапией гистиоцитозов ингибиторами костной резорбции пока не опубликовано. Поэтому использование ингибиторов костной резорбции в качестве противоопухолевых препаратов нуждается в увеличении доказательной базы. Тем не менее нельзя исключить, что стойкий противоопухолевый эффект у представленной пациентки был обусловлен как кладрибином, так и золедроновой кислотой.

Для контроля полноты ответа использовалась ПЭТ/КТ. Одна из проблем применения ПЭТ/КТ с глюкозой состоит в низкой специфичности используемого радиофармацевтического препарата, но метод эффективен и рекомендован у больных гистиоцитозом из клеток Лангерганса и при БРД [44, 45]. Так, по результатам ретроспективного анализа группы из 28 пациентов X. Lu и соавт. ПЭТ/КТ привела к уточнению распространенности процесса у 16 пациентов, из них лечение было изменено у 14 (87,5 %) больных. При этом эффективная терапия сопровождалась кратным уменьшением метаболической активности [46]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [47, 48].

Несмотря на то что ПЭТ/КТ в целом эффективна при стадировании и оценке ответа на лечение БРД, но в настоящем наблюдении трактовать результаты исследования было сложно. Вопреки разрешению жалоб и уменьшению размера образования метаболическая активность в образованиях осталась на прежнем уровне. Возможно, это было связано с противоопухолевым эффектом золедроновой кислоты или с транзиторной постцитостатической воспалительной саркоидной реакцией.

Заключение

Терапия кладрибином у пациентки с БРД привела к стойкому ответу при удовлетворительной переносимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosai J., Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87(1):63–70.
- Sathyanarayanan V., Issa A., Pinto R. Rosai–Dorfman disease: the MD Anderson Cancer Center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(11):709–14. DOI: 10.1016/j.clml.2019.06.013
- Emile J.F., Ablu O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai–Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990;7(1):19–73.
- Должанский О.В., Пальцева Е.М., Морозова М.М. и др. Солитарная эпителиоидная гемангиоэндотелиома в сочетании с нодлярным паренхиматозным амилоидозом легкого и болезнью Розаи–Дорфмана. *Архив патологии* 2018;80(2):52–9. Dolzhanskiy O.V., Paltseva E.M., Morozova M.M. et al. Solitary epithelioid hemangi endothelioma in combination with nodular parenchymal amyloidosis of the lung and Rosai–Dorfman’s disease. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2018;80(2):52–9. (In Russ.).
- Jordan M.B., Hult A., Filipovich A. Histiocytic Disorders. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Inc, 2018.
- Medeiros L.J., Miranda R.N. *Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas*. 2nd edn. Print Book & E-Book, 2017.
- Diamond E.L., Dagna L., Hyman D.M. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim–Chester disease. *Blood* 2014;124(4):483–92. DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381
- Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2009;2(4):297–305. Kovrigina A.M. Morphological characteristics of reactive changes in lymph nodes. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental’nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2009;2(4):297–305. (In Russ.).

10. Швец О.А., Абрамов Д.С., Хорева А.Л. и др. Лимфаденопатия по типу болезни Розай–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(1):108–15.
Shvets O.A., Abramov D.S., Khoreva A.L. et al. Lymphadenopathy by the type of Rosai–Dorfman disease in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome: diagnostic difficulties. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology* 2020;19(1):108–15. (In Russ.).
11. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Рыбакова М.Г. и др. Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розай–Дорфмана). Вестник дерматологии и венерологии 2018;94(5):66–71.
Sokolovskiy E.V., Mikheev G.N., Rybakova M.G. et al. Sinus histiocytosis of the skin of the face of the nonlangerganic type (cutaneous form of Rosai–Dorfman disease). *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology* 2018;94(5):66–71. (In Russ.).
12. Knösel T., Meisel H., Borgmann A. et al. Parvovirus B19 infection associated with unilateral cervical lymphadenopathy, apoptotic sinus histiocytosis, and prolonged fatigue. *J Clin Pathol* 2005;58(8): 872–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.022756
13. Bakr F., Webber N., Fassih H. et al. Primary and secondary intralymphatic histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5): 927–33. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.024
14. Vaamonde R., Cabrera J.M., Vaamonde-Martin R.J. et al. Silicone granulomatous lymphadenopathy and silicomas of the breast. *Histol Histopathol* 1997;12(4):1003–11.
15. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019;12(3):126–9. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130
Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A. et al. Fever associated with hardware. Clinical observation. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology* 2019;12(3):126–9. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130
16. Lee L.H., Gasilina A., Roychoudhury J. et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight* 2017;2(3):e89473. DOI: 10.1172/jci.insight.89473
17. Garces S., Medeiros L.J., Patel K.P. et al. Mutually exclusive recurrent *KRAS* and *MAP2K1* mutations in Rosai–Dorfman disease. *Mod Pathol* 2017;30(10):1367–77. DOI: 10.1038/modpathol.2017.55
18. Chen J., Zhao A.L., Duan M.H. et al. Diverse kinase alterations and myeloid-associated mutations in adult histiocytosis. *Leukemia* 2022;36(2):573–6. DOI: 10.1038/s41375-021-01439-3
19. Chang L., Qiao B., Cai H. et al. Clinical phenotypes, molecular analysis, and outcomes of patients with Rosai–Dorfman disease. *Leukemia* 2023;37(11):2297–300. DOI: 10.1038/s41375-023-02032-6
20. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. Клиническая онкогематология 2021;14(4):444–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45
Lатышев V.D., Lukina E.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: modern possibilities of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):444–54. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45
21. Al-Khateeb T.H. Cutaneous Rosai–Dorfman disease of the face: a comprehensive literature review and case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(3):528–40. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.017
22. Sandoval-Sus J.D., Sandoval-Leon A.C., Chapman J.R. et al. Rosai–Dorfman disease of the central nervous system: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(3):165–75. DOI: 10.1097/MD.0000000000000030
23. Nalini A., Jitender S., Anantaram G. et al. Rosai–Dorfman disease: case with extensive dural involvement and cerebrospinal fluid pleocytosis. *J Neurol Sci* 2012;314(1–2):152–4. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.002
24. Abl O., Jacobsen E., Picarsic J. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease. *Blood* 2018;131(26):2877–90. DOI: 10.1182/blood-2018-03-839753
25. Chen H.H., Zhou S.H., Wang S.Q. et al. Factors associated with recurrence and therapeutic strategies for sinonasal Rosai–Dorfman disease. *Head Neck* 2011;34(10):1504–13. DOI: 10.1002/hed.21832
26. Потеекаев Н.Н., Львов А.Н., Бобко С.И. и др. Кожная форма болезни Розай–Дорфмана. Клиническая дерматология и венерология 2017;16(1):30–9. DOI: 10.17116/klinderma201716130-38
Potekayev N.N., L'vov A.N., Bobko S.I. et al. Cutaneous form of Rosai–Dorfman disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2017;16(1):30–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201716130-38
27. Abeykoon J.P., Rech K.L., Young J.R. et al. Outcomes after treatment with cobimetinib in patients with Rosai–Dorfman disease based on KRAS and MEK alteration status. *JAMA Oncol* 2022;8(12):1816–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4432
28. Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. Онкогематология 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
Potapenko V.G., Baykov V.V., Zinchenko A.V., Potikhonova N.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):16–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
29. Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):48–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59
Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):48–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59
30. Kemps P.G., Picarsic J., Durham B.H. et al. ALK+ histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022;139(2):256–80. DOI: 10.1182/blood.2021013338.
31. Потапенко В.Г., Байков В.В., Горбунова А.В. и др. Определение терапевтических мишеней у пациентов со злокачественными гистиоцитозами с помощью методов молекулярной диагностики. Вестник гематологии 2021;17(2):71. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-17-2-71-71
Potapenko V.G., Baykov V.V., Gorbunova A.V. et al. Determination of therapeutic targets in patients with malignant histiocytosis using molecular diagnostic methods. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2021;17(2):71. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-17-2-71-71
32. Потапенко В.Г., Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. и др. Хирургическое лечение гистиоцитарной опухоли неизвестного злокачественного потенциала. Клиническое наблюдение. Клеточная терапия и трансплантация 2021;10(3):46–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-10-3-46-48
Potapenko V.G., Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. et al. Surgical treatment of histiocytic tumor of unknown malignant potential. Clinical observation. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya = Cellular Therapy and Transplantation* 2021;10(3):46–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-10-3-46-48
33. Потапенко В.Г., Климович А.В., Евсеев Д.А. и др. Злокачественные гистиоцитозы у взрослых. Гематология и трансфузиология 2022;67(2):281–2. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-67-2-281-2
Potapenko V.G., Klimovich A.V., Evseev D.A. et al. Malignant histiocytosis in adults. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(2):281–2. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-67-2-281-2
34. Potapenko V.G., Baykov V., Orlov S. et al. Crizotinib in treatment of atypical ALK-rearranged histiocyte tumor. Case report. *Pediatric Blood Cancer. NJ USA: WILEY*, 2023. 38 p.
35. Papo M., Haroche J., Da Silva M. et al. High prevalence of vulvar and hepatic manifestations in a series of 18 histiocytosis with brafed mutations. *Blood* 2023;142(Suppl1):6392. DOI: 10.1182/blood-2023-174667

36. Hélias-Rodzewicz Z., Donadieu J., Terrones N. et al. Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytoses. *Am J Hematol* 2023;98(7):1058–69. DOI: 10.1002/ajh.26938
37. Demicco E.G., Rosenberg A.E., Björnsson J. et al. Primary Rosai–Dorfman disease of bone: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1324–33. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ea50b2
38. Carrera C.J., Terai C., Lotz M. et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes *in vitro* and *in vivo*. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1990;86(5):1480–8. DOI: 10.1172/JCI114865
39. Aouba A., Terrier B., Vasiliu V. et al. Dramatic clinical efficacy of cladribine in Rosai–Dorfman disease and evolution of the cytokine profile: towards a new therapeutic approach. *Haematologica* 2006;91(12):ECR52.
40. Sasaki K., Pemmaraju N., Westin J.R. et al. A single case of Rosai–Dorfman disease marked by pathologic fractures, kidney failure, and liver cirrhosis treated with single-agent cladribine. *Front Oncol* 2014;4:297. DOI: 10.3389/fonc.2014.00297
41. Goyal G., Ravindran A., Young J.R. et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai–Dorfman disease. *Haematologica* 2020;105(2):348–57. DOI: 10.3324/haematol.2019.219626
42. Da Costa C.E., Annels N.E., Faaij C.M. et al. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2005;201(5):687–93. DOI: 10.1084/jem.20041785
43. Chellapandian D., Makras P., Kaltsas G. et al. Bisphosphonates in Langerhans Cell Histiocytosis: An International Retrospective Case Series. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016033. DOI: 10.4084/MJHID.2016.033
44. Goyal G., Young J.R., Koster M.J. et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim–Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and Rosai–Dorfman disease. *Mayo Clin Proc* 2019;94(10):2054–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023
45. Liao F., Luo Z., Huang Z. et al. Application of ¹⁸F-FDG PET/CT in Langerhans cell histiocytosis. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:8385332. DOI: 10.1155/2022/8385332
46. Lu X., Wang R., Zhu Z. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the systemic evaluation of patients with Rosai–Dorfman disease: a retrospective study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):116. DOI: 10.1186/s13023-023-02711-8
47. Mahajan S., Nakajima R., Yabe M. et al. Rosai–Dorfman disease—utility of 18F-FDG PET/CT for initial evaluation and follow-up. *Clin Nucl Med* 2020;45(6):e260–6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003014
48. Zhang J., Cui R., Li J. et al. Characterizing Rosai–Dorfman disease with [¹⁸F]FDG PET/CT: a retrospective analysis of a single-center study. *Eur Radiol* 2023;33(9):6492–501. DOI: 10.1007/s00330-023-09561-9

Благодарность. Авторы благодарят врачей-патологоанатомов к.м.н. Ирину Александровну Шуплецову, д.м.н. Аллу Михайловну Ковригину и весь коллектив отделения патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва) за помощь в установлении диагноза, а также врача-рентгенолога СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург) Виктора Алексеевича Поспелова за помощь в подборе иллюстраций.

Acknowledgment. The authors thank pathologists Ph.D. Irina Aleksandrova Shupletsova, DSci Alla Mikhailovna Kovrigina and the entire team of the Pathological Anatomy Department of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow) for assistance in establishing the diagnosis, as well as the radiologist of the City Clinical Hospital No. 31 (Saint Petersburg) Viktor Alekseevich Pospelov for help in selecting illustrations.

Вклад авторов

В.Г. Потепенко, Д.С. Абрамов, В.В. Байков, Т.Л. Григорьева, М.С. Селинкина, Л.О. Никольская, Ж.-Ф. Эмиль: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, D.S. Abramov, V.V. Baykov, T.L. Grigorieva, M.S. Selinkina, L.O. Nikolskaya, Jean-Francois Emile: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

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

Ж.-Ф. Эмиль / Jean-Francois Emile: <https://orcid.org/0000-0002-6073-4466>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 29.01.2024. **Принята к публикации:** 28.02.2024.

Article submitted: 29.01.2024. **Accepted for publication:** 28.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-56-66>

Имунофенотипирование клеток крови и костного мозга как способ поиска факторов риска дифференцировочного синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе

А.А. Семенова¹, И.В. Гальцева¹, В.В. Троицкая¹, Н.М. Капранов¹, Ю.О. Давыдова¹, К.А. Никифорова¹, А.Г. Лосева¹, А.А. Ермолаев², В.А. Суримова¹, С.М. Куликов¹, Е.Н. Паровичникова¹

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

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

Контакты: Арина Аркадьевна Семенова arinasemenovaa69@gmail.com

Введение. Дифференцировочный синдром (ДС) – потенциально летальное осложнение терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с частотой встречаемости до 48 %. На сегодняшний день не обнаружено достоверных факторов риска развития ДС за исключением лейкоцитоза в дебюте ОПЛ.

Цель исследования – определить факторы риска, ассоциированные с развитием ДС, у пациентов с ОПЛ на фоне индукционной терапии триоксидом мышьяка (АТО) и третиноином (АТРА).

Материалы и методы. В исследование включены 39 пациентов с ОПЛ, 29 (74,4 %) из них отнесены в группу низкого риска по ELN (European Leukemia Net), 10 (25,6 %) – в группу высокого риска. В дебюте заболевания выполняли цитологическое и молекулярное (химерный транскрипт *PML::RARA*, мутация *FLT3-ITD*) исследования костного мозга, определяли экспрессию бластными клетками крови и костного мозга 28 дифференцировочных антигенов (маркеры ранних предшественников, миелоидной и лимфоидной дифференцировки, молекулы клеточной адгезии, хемокиновые рецепторы, интегрины, селектин), оценивали индекс массы тела (ИМТ), динамику количества лейкоцитов в процессе курса индукции. Всем пациентам проводили терапию АТРА и АТО. Пациентам группы высокого риска в дебюте выполняли 1–3 введения идарубицина (12 мг/м²) и дексаметазона (8–10 мг/м² 2 раза в день) для профилактики ДС до редукции лейкоцитоза. В случаях ДС назначали дексаметазон в дозе 10 мг/м² 2 раза в день, при тяжелом течении ДС курс индукции прерывали.

Результаты. У 12 (30,8 %) из 39 пациентов диагностирован ДС: у 20 % (2/10) пациентов группы высокого риска и у 34,5 % (10/29) пациентов группы низкого риска. Не выявлена статистически значимая ассоциация лейкоцитоза $\geq 10 \times 10^9$ /л в дебюте, микрогранулярной морфологии бластных клеток, *bcr3*-варианта *PML::RARA*, мутации *FLT3-ITD* с развитием ДС. При многофакторном анализе вероятность развития ДС была ассоциирована с ИМТ ≥ 30 кг/м² и средней интенсивностью флуоресценции антигена CD38 бластными клетками независимо от группы риска. По результатам ROC-анализа установлено пороговое значение средней интенсивности флуоресценции CD38 25 000 у.е., в случае превышения которого с высокой вероятностью развивается ДС.

Заключение. Высокая частота развития ДС среди пациентов группы низкого риска, вероятно, обусловлена отсутствием профилактического назначения глюкокортикостероидных гормонов при развитии лейкоцитоза на фоне терапии АТРА и АТО. Как статистически значимые факторы риска развития ДС были определены ИМТ ≥ 30 кг/м² и средняя интенсивность флуоресценции CD38 $> 25 000$ у.е.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, дифференцировочный синдром, триоксид мышьяка, CD38

Для цитирования: Семенова А.А., Гальцева И.В., Троицкая В.В. и др. Имунофенотипирование клеток крови и костного мозга как способ поиска факторов риска дифференцировочного синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе. Онкогематология 2024;19(2):56–66. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-56-66>

Immunophenotyping of blood and bone marrow cells as a way to search for differentiation syndrome risk factors in acute promyelocytic leukemia

A.A. Semenova¹, I.V. Galtseva¹, V.V. Troitskaya¹, N.M. Kapranov¹, Yu.O. Davydova¹, K.A. Nikiforova¹, A.G. Loseva¹, A.A. Ermolaev², V.A. Surimova¹, S.M. Kulikov¹, E.N. Parovichnikova¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Arina Arkadevna Semenova arinasemenovaa69@gmail.com

Background. Differentiation syndrome (DS) is a potentially fatal complication of therapy for acute promyelocytic leukemia (APL) with an incidence of up to 48 %. To date, no reliable DS risk factors have been found, with the exception of leukocytosis at the APL onset.

Aim. To determine the risk factors associated with DS in patients with APL during induction therapy with arsenic trioxide (ATO) and tretinoin (ATRA).

Materials and methods. The study included 39 patients with APL, 29 (74.4 %) of them were classified as low-risk according to ELN (European Leukemia Net), 10 (25.6 %) were classified as high-risk. At the disease onset, cytological and molecular (chimeric transcript *PML::RAR α* , *FLT3*-ITD mutation) bone marrow studies were performed, the expression of 28 differentiation antigens by blood and bone marrow blast cells was determined (markers of early precursors, myeloid and lymphoid differentiation, cell adhesion molecules, chemokine receptors, integrins, selectin), body mass index (BMI) and the leukocytes number dynamics during induction course were assessed. All patients received ATRA and ATO therapy. Patients from the high-risk group at the onset received 1–3 injections of idarubicin (12 mg/m²) and dexamethasone (8–10 mg/m² 2 times a day) to prevent DS until leukocytosis reduced. In cases of DS, dexamethasone was prescribed at a dose of 10 mg/m² 2 times a day; in cases of severe DS, the induction course was interrupted.

Results. of the 39 patients, 12 (30.8 %) were diagnosed with DS: 20 % of high-risk patients (2/10) and 34.5 % of low-risk patients (10/29). There was no statistically significant association of leukocytosis more than 10×10^9 /L at onset, microgranular morphology of blast cells, *bcr3*-variant *PML::RAR α* , *FLT3*-ITD mutation with DS. In multivariate analysis, the probability of DS was associated with BMI ≥ 30 kg/m² and mean fluorescence intensity of CD38 antigen by blast cells, regardless of risk group. Based on the results of the ROC-analysis, the threshold value of mean CD38 fluorescence intensity was set at 25,000 cu, if exceeded, DS is highly likely to develop.

Conclusion. The high incidence of DS among low-risk patients is probably due to the lack of prophylactic glucocorticosteroids administration for the development of leukocytosis during ATRA and ATO therapy. BMI ≥ 30 kg/m² and mean CD38 fluorescence intensity more than 25,000 cu were identified as statistically significant DS risk factors.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, differentiation syndrome, arsenic trioxide, CD38

For citation: Semenova A.A., Galtseva I.V., Troitskaya V.V. et al. Immunophenotyping of blood and bone marrow cells as a way to search for differentiation syndrome risk factors in acute promyelocytic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):56–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-56-66>

Введение

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) – форма острого миелоидного лейкоза, характеризующаяся высокой чувствительностью к воздействию дифференцирующих препаратов и, к сожалению, достаточно высокой долей случаев ранней летальности. Так, у пациентов группы высокого риска (т.е. с лейкоцитозом до начала лечения $\geq 10 \times 10^9$ /л) ранняя летальность, по данным Н. Zhao и соавт., составляет 34,3 % [1], по данным N. Davey и соавт., – 24 % [2]. Одной из причин ранней летальности наряду с геморрагическими и инфекционными осложнениями является дифференцировочный синдром (ДС) – спонтанное или опосредованное дифференцирующей терапией третиноном (ATRA) и/или триоксидом мышьяка (ATO) быстрое созревание опухолевых клеток, приводящее к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности [3, 4]. Использование схем терапии с минимальным цитотоксическим воздействием и несвоевременная диагностика ДС из-за отсутствия специфичных признаков приводят к увеличению частоты летальных исходов среди пациентов с ОПЛ [4, 5]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) и циторедукции в случае лейкоцитоза в дебюте заболевания способствует снижению частоты летальных и тяжелых

случаев ДС, но побочные эффекты этой терапии ограничивают назначение такой профилактики всем пациентам. Это поднимает проблему поиска достоверных факторов риска развития ДС, особенно когда речь идет о случаях использования программ терапии с минимальным цитотоксическим воздействием или без него.

Инициальный лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9$ /л является наиболее достоверным фактором риска развития ДС [6, 7]. Также часто встречаются сообщения о существовании взаимосвязи между микрогранулярным вариантом морфологии опухолевых клеток, *bcr3*-изоформой *PML::RAR α* , мутацией *FLT3*-ITD и высокой частотой развития ДС [7–11].

С микрогранулярным морфологическим вариантом ОПЛ и, следовательно, с высоким риском развития ДС ассоциирована экспрессия бластными клетками маркеров ранних стадий дифференцировки гранулоцитов CD34 и HLA-DR и T-, B-, NK-клеточных маркеров [12, 13]. В ряде работ показана связь высокой частоты развития ДС с экспрессией молекул адгезии на поверхности бластных клеток: CD56 (NCAM-1), CD54 (ICAM-1), CD2 (LFA-2), CD15 (Lewis X), CD13 [8, 14–17]. Обработка бластных клеток препаратом ATRA вызывала развитие лейкоцитоза и увеличение

экспрессии на мембране этих клеток ряда интегринов, сопровождавшееся возникновением лейкоцитоза: CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD18 (ITGB2) [18–20].

Также воздействие препарата ATRA приводило к активации хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2 и CCR3, CXCR1, CXCR2 и др. на поверхности гранулоцитов, которые, связываясь с вырабатываемыми в тканях и клетках крови хемокинами, запускали миграцию дифференцирующихся клеток в ткани [21, 22]. Помимо активации рецепторов, обработка ATRA и АТО усиливала продукцию клетками CCL1 (I-309), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL7 (MCP-3), CCL20 (MIP-3 α), CCL22 (MDC), CCL24 (эотаксин 2) и CXCL8 (интерлейкин 8) [21–25]. Одновременно отмечалось повышение сывороточной концентрации интерлейкина 8, MIP-1 β и RANTES (CCL5) [25].

Ценность вышеуказанных данных может быть спорной по ряду причин. Группы пациентов, среди которых проводили исследования, были немногочисленными и гетерогенными. Часть исследований выполняли среди пациентов, получавших только химиотерапевтическое лечение. Также следует отметить, что результаты не всегда удавалось воспроизвести при повторных экспериментах. Таким образом, поиск достоверных факторов риска развития ДС все еще остается актуальным.

Цель исследования – поиск факторов риска развития ДС у пациентов с ОПЛ на фоне терапии ATRA и АТО.

Материалы и методы

В исследование были включены 39 пациентов (17 мужчин и 22 женщины) с подтвержденным ОПЛ. Медиана возраста составила 40 (20–71) лет. В группу низкого риска по ELN (European Leukemia Net) [26] были отнесены 29 (74,4 %) пациентов с дебютным количеством лейкоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$, в группу высокого риска – 10 (25,6 %) пациентов с лейкоцитозом $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$.

В дебюте выполняли цитологическое, цитохимическое, цитогенетическое и молекулярное (транскрипт *PML::RAR α* , мутация *FLT3-ITD*) исследования костного мозга, определяли экспрессию бластными клетками крови и костного мозга 28 антигенов: маркеров ранних предшественников (CD34, CD117), общих миелоидных маркеров (CD13, CD33, CD371), дополнительных маркеров, экспрессия которых отличается на зрелых и менее зрелых миелоидных клетках (CD38, CD99, CD45RA), маркеров лимфоидной дифференцировки (CD4, CD7, CD19), молекул клеточной адгезии (CD56, CD2, CD146, CD54, CD66b, CD15), хемокиновых рецепторов (CD191, CD192, CD193, CD181, CD182, CD184), интегринов (CD49d, CD11a, CD18, CD11b), селектина (CD62L), индекса гранулярности (отношение величины бокового светорассеяния (side scatter, SSC) промиелоцитов к SSC лимфоцитов). Оценивали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Всем пациентам проводили «Риск-адаптированную программу терапии больных ОПЛ (ATRA-АТО-СТ) с обязательным молекулярным мониторингом» [27]. В ходе курса индукции оценивали количество лейкоцитов в динамике.

Пациентам группы высокого риска в дебюте выполняли 1–3 введения идарубицина (12 мг/м² через день внутривенно) и ежедневные введения дексаметазона (8–10 мг/м² 2 раза в день внутривенно) для профилактики ДС до редукции лейкоцитоза.

Дифференцировочный синдром устанавливали при наличии 3 и более следующих признаков при условии отсутствия других причин их возникновения: 1) лихорадка; 2) острая дыхательная недостаточность; 3) увеличение массы тела более 5 кг; 4) отеки; 5) артериальная гипотензия; 6) острое почечное повреждение; 7) рентгенологическая картина острого респираторного дистресс-синдрома; 8) плевральный или перикардиальный выпот. В случае подтверждения ДС назначали дексаметазон в дозе 10 мг/м² 2 раза в день внутривенно, при тяжелом течении ДС курс индукции прерывали.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение терапии по программе ATRA-АТО-СТ. Обеспечение и доставка незарегистрированного в России препарата АТО были выполнены с помощью Фонда борьбы с лейкемией после получения разрешения Минздрава России на ввоз препарата.

Для оценки значимости частотных различий использовали точный критерий Фишера. Однофакторный анализ непрерывных переменных выполняли с помощью критерия Стьюдента (t-test). Для многофакторного анализа применяли модель пропорциональных рисков (модель Кокса) и пошаговую логистическую регрессию. Гипотезы о различиях в распределении категориальных признаков в группах сравнения проверяли с помощью таблиц сопряженности. Также использовали метод случайного леса как отдельный метод анализа для ранжирования и выбора наиболее значимых прогностических признаков. Все расчеты проводили с использованием SAS 9.4 и R 4.2.3. Метод случайного леса был реализован с помощью пакета R randomForestSRC.

Результаты

У 34 (87,2 %) из 39 пациентов была достигнута полная ремиссия ОПЛ: в группе низкого риска – у 28 (96,6 %) из 29, в группе высокого риска – у 6 (60 %) из 10. Смерть в индукции зарегистрирована у 1 (3,4 %) из 29 пациентов группы низкого риска и у 4 (40 %) из 10 пациентов группы высокого риска. У 2 пациентов (оба с исходным количеством лейкоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$) смерть наступила от отека головного мозга на фоне кровоизлияния, у 3 – от ДС (2 пациента группы высокого риска, 1 пациент группы низкого риска). В течение 33 мес наблюдения у всех пациентов, достигших ремиссии, рецидивов не зафиксировано.

Развитие ДС было констатировано у 12 (30,8 %) пациентов: у 2 (20 %) из 10 пациентов группы высокого риска и у 10 (34,5 %) из 29 пациентов группы низкого риска (табл. 1). Медиана времени до развития ДС составила 6 (1–14) дней. Медиана времени максимального лейкоцитоза на фоне курса индукции у всех пациентов составила 8 (1–30) дней, у пациентов группы низкого риска, не получавших профилактику ДС, – 12 (1–30) дней.

Всем пациентам с подтвержденным ДС проводили терапию дексаметазоном в дозе 10 мг/м² 2 раза в день. Прерывание специфической терапии потребовалось 5 пациентам, 3 пациентам вводили цитарабин 100 мг внутривенно в целях циторедукции. Частота развития и медиана времени до развития ДС в группах высокого и низкого риска статистически значимо не различались.

Однофакторный анализ показал, что значимым предиктором развития ДС (из клинико-anamnestиче-

ских и неиммунофенотипических показателей) являлся только повышенный уровень ИМТ ≥ 30 кг/м² ($p = 0,02$) (табл. 2).

Статистически значимая ассоциация микрогранулярной морфологии бластных клеток, *bcr3*-варианта *PML::RAR α* , мутации *FLT3-ITD* с развитием ДС не установлена. При использовании пошаговой модели Кокса также значимым оказался только повышенный уровень ИМТ ≥ 30 кг/м² (рис. 1).

Был проведен однофакторный анализ определения прогностической значимости экспрессии антигенов на поверхности опухолевых клеток для развития ДС. Среди параметров, полученных при иммунофенотипировании опухолевых клеток костного мозга, статистически значимыми оказались плотность экспрессии на мембране бластных клеток костного мозга (средняя интенсивность флуоресценции (СИФ)) антигенов CD38 ($p = 0,0087$) (рис. 2), CD34 ($p = 0,0073$), CD192 ($p = 0,025$), CD184 ($p = 0,029$) и доля клеток,

Таблица 1. Характеристика дифференцировочного синдрома (ДС) в зависимости от группы риска по ELN (European Leukemia Net)

Table 1. Differentiation syndrome (DS) characteristics depending on the ELN (European Leukemia Net) risk group

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 39$) All patients ($n = 39$)	Группа низкого риска ($n = 29$) Low risk group ($n = 29$)	Группа высокого риска ($n = 10$) High risk group ($n = 10$)	p
Случаи развития ДС, n (%) DS cases, n (%)	12 (30,8)	10 (34,5)	2 (20)	0,392
Смерть от ДС, n (%) Death from DS, n (%)	3 (7,7)	1 (3,4)	2 (20)	
Медиана времени развития ДС (диапазон), дни Median time of DS development (range), days	6 (1–14)	6 (1–14)	12 (10–14)	0,693
Степень тяжести ДС, n (%): DS severity, n (%):				
средняя moderate	6 (50)	5 (50)	1 (50)	
тяжелая severe	6 (50)	5 (50)	1 (50)	
Клинические проявления ДС, n (%): Clinical manifestations of DS, n (%):				
лихорадка fever	11 (91,7)	9 (90)	2 (100)	
периферические отеки, выпоты peripheral edema, effusions	11 (91,7)	9 (90)	2 (100)	
увеличение массы тела более 5 кг increase in body weight more than 5 kg	8 (66,7)	7 (70)	1 (50)	
острая дыхательная недостаточность acute respiratory failure	9 (75)	7 (70)	2 (100)	
острое почечное повреждение acute kidney injury	3 (25)	2 (20)	1 (50)	
артериальная гипотензия arterial hypotension	3 (25)	2 (620)	1 (50)	
рентгенологическая картина ДС X-ray picture of DS	4 (33,3)	(40)	0	
Прерывание курса индукции из-за ДС, n (%) Interruption of induction course due to DS, n (%)	5 (41,7)	4 (40)	1 (50)	

Таблица 2. Характеристика больных острым промиелоцитарным лейкозом в зависимости от развития дифференцировочного синдрома
 Table 2. Characteristics of patients with acute promyelocytic leukemia depending on differentiation syndrome development

Характеристика Characteristic	Пациенты с дифференцировочным синдромом (n = 12) With differentiation syndrome (n = 12)	Пациенты без дифференцировочного синдрома (n = 27) Without differentiation syndrome (n = 27)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	7 (58,3) 5 (41,7)	15 (55,6) 17 (63)	0,872
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	44 (29–65)	36 (20–71)	0,635
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%) Body mass index ≥ 30 kg/m ² , n (%)	7 (58,3)	4 (14,8)	0,02
Количество лейкоцитов в дебюте, n (%): Leukocyte count at debut, n (%): $10 \times 10^9/\text{л}$ $10 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math>\geq 10 \times 10^9/\text{L}</math>\geq 20 \times 10^9/\text{л}</math>\geq 20 \times 10^9/\text{L}</math>\geq 40 \times 10^9/\text{л}</math>\geq 40 \times 10^9/\text{L}</math>\geq 60 \times 10^9/\text{л}</math>\geq 60 \times 10^9/\text{L}</math>$	10 (83,3) 2 (16,7) 2 (16,7) 1 (8,3) 1 (8,3)	19 (70,4) 8 (29,6) 4 (14,8) 3 (11,1) 3 (11,1)	1,00
Морфология бластных клеток, n (%): Morphology of blasts, n (%): макрогранулярная macrogranular микрогранулярная microgranular	11 (91,7) 1 (8,3)	19 (70,4) 8 (29,6)	0,145
Тип транскрипта <i>PML::RARA</i> , n (%): <i>PML::RARA</i> transcript type, n (%): <i>bcr1</i> <i>bcr2</i> <i>bcr3</i>	9 (75) 1 (8,3) 2 (16,7)	17 (63) 0 10 (37)	0,169
Наличие мутации <i>FLT3</i> -ITD, n (%) <i>FLT3</i> -ITD mutation, n (%)	5 (41,7)	10 (37)	0,309
Медиана длительности от начала заболевания до назначения АТО (диапазон), дни Median duration from the disease onset to ATO (range), days	36 (8–120)	23 (6–288)	0,1104
Медиана длительности от назначения АТРА до назначения АТО (диапазон), дни Median duration from ATRA administration to ATO administration (range), days	2 (0–6)	1 (0–9)	0,437

Примечание. АТО – триоксид мышьяка; АТРА – третиноин.
 Note. ATO – arsenic trioxide; ATRA – tretinoin.

экспрессирующих CD38 ($p = 0,016$). При оценке значимости параметров, полученных при иммунофенотипировании опухолевых клеток крови, значимой оказалась СИФ CD34 ($p = 0,031$).

Среди оказавшихся значимыми при проведении однофакторного анализа признаков иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга и крови был проведен многофакторный анализ (пошаговая

логистическая регрессия): в результате статистически значимым явился только признак СИФ CD38 опухолевыми клетками костного мозга (рис. 3).

Также была построена модель с помощью метода машинного обучения – случайного леса. В качестве целевой переменной было принято развитие ДС, в качестве факторов – показатели экспрессии маркеров на опухолевых клетках крови и костного мозга. Наибольшую

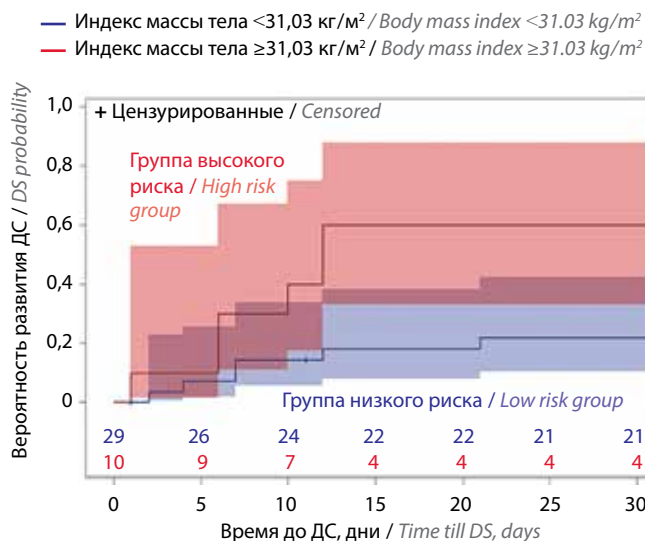


Рис. 1. Оценка вероятности развития дифференцировочного синдрома (ДС) в зависимости от индекса массы тела

Fig. 1. Estimation of the differentiation syndrome (DS) probability depending on body mass index

важность в результирующей модели также имел фактор СИФ CD38 на опухолевых клетках костного мозга. Для определения оптимального порогового значения СИФ CD38, при котором необходимо начинать профилактические мероприятия для предотвращения развития ДС, был проведен ROC-анализ: в качестве порогового было выбрано значение 25 000 у. е., при котором кривые чувствительности и специфичности пересекаются (рис. 4).

В процессе терапии отмечалось развитие лейкоцитоза разной степени выраженности — от 2,3 до $235 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $24,3 \times 10^9/\text{л}$) (табл. 3).

При сравнении относительного прироста количества лейкоцитов было показано, что у пациентов с последующим развитием ДС выявлено статистически значимое преобладание прироста количества лейкоцитов как до начала лечения, так и в ходе курса индукции ремиссии. У пациентов без ДС на графиках динамики среднего количества лейкоцитов отмечается постепенное его снижение после начала курса индукции, а у пациентов с ДС визуализируются 2 пика роста, что отражает значимость в развитии ДС относительного прироста количества лейкоцитов как до начала терапии, так и на фоне курса индукции (рис. 5). В группе высокого риска изначально большие значения количества лейкоцитов в динамике снижаются, что обусловлено проводимой профилактикой ДС и введением идарубицина. В группе низкого риска видна та же динамика роста при изначально небольших значениях, как и на графике для группы с ДС (рис. 6).

Обсуждение

В нашем исследовании частота развития ДС у пациентов с ОПЛ составила 30,8 %. По данным других авторов, этот показатель варьирует от 15 до 48 % [7, 14, 28–30]. Следует отметить, что неожиданно среди пациентов с диагностированным ДС преобладали пациенты группы низкого риска (10 (83,3 %) из 12). Возможным объяснением этому является тот факт, что пациенты без лейкоцитоза в дебюте заболевания не получали циторедуктивной терапии и профилактического лечения дексаметазоном, несмотря на нарастание лейкоцитоза в динамике. Эти данные позволяют говорить о необходимости назначения ГКС пациентам, у которых лейкоцитоз развивается на фоне дифференцирующей терапии или у которых был отмечен рост

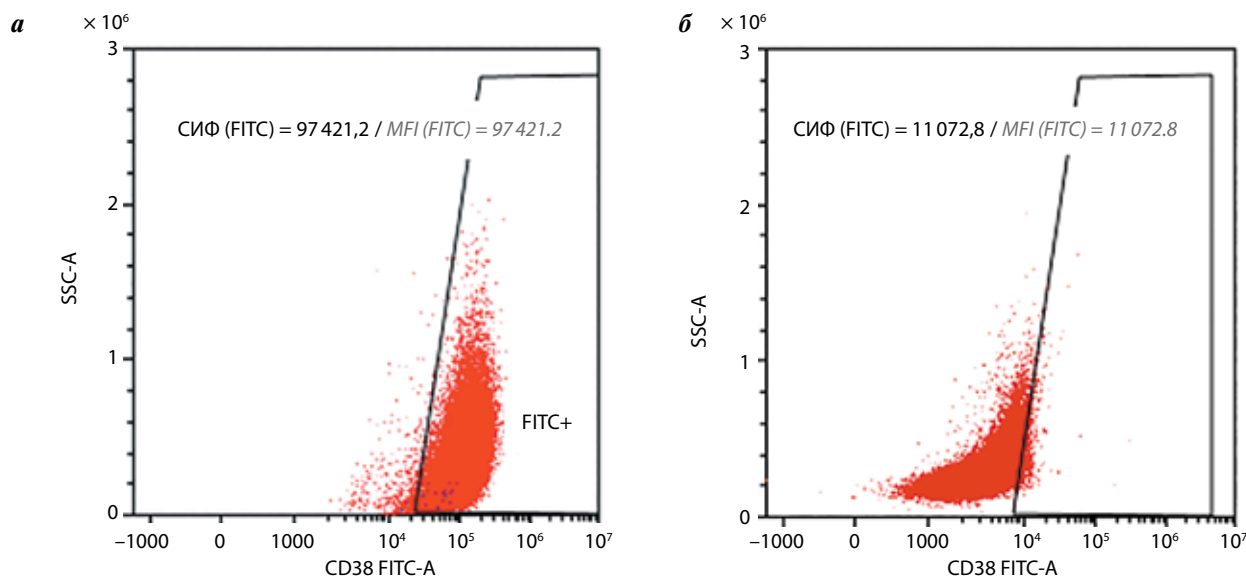


Рис. 2. Средняя интенсивность флуоресценции (СИФ) антигена CD38 бластными клетками костного мозга у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с дифференцировочным синдромом (а) и без него (б). FITC — флуоресцеин

Fig. 2. CD38 mean fluorescence intensity (MFI) by bone marrow blast cells in patients with acute promyelocytic leukemia with differentiation syndrome (a) and without it (b). FITC — fluorescein

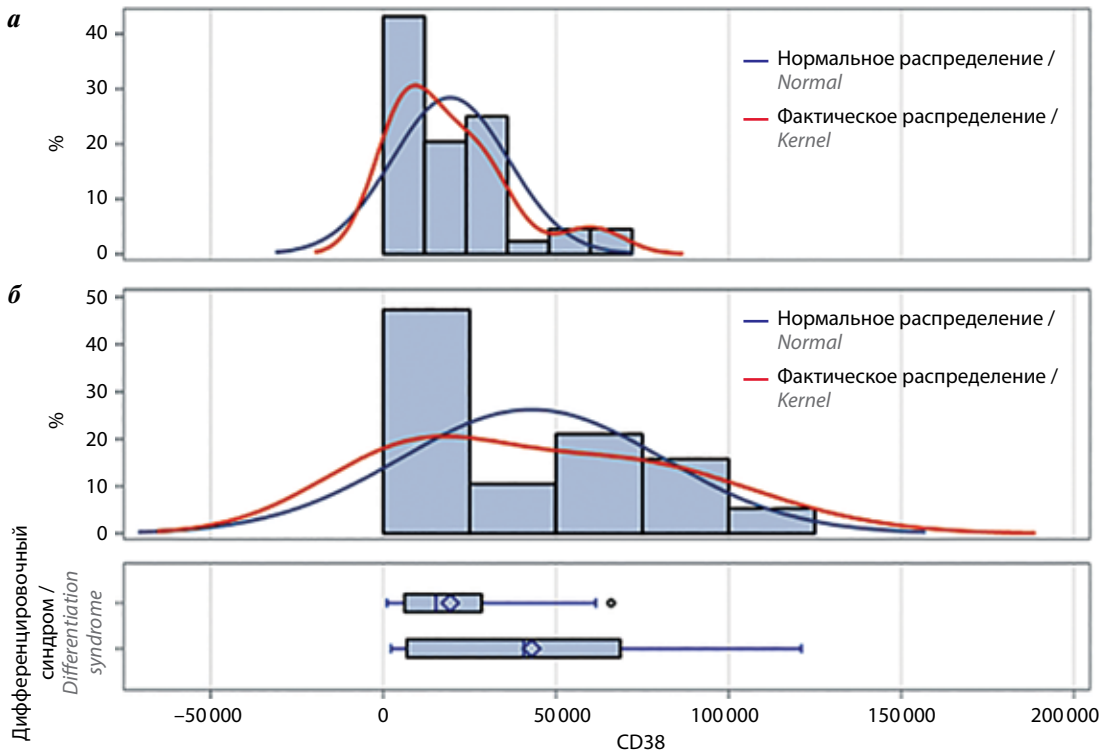


Рис. 3. Сравнение средней интенсивности флуоресценции антигена CD38 бластными клетками костного мозга у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с дифференцировочным синдромом (а) и без него (б)
Fig. 3. Comparisons of CD38 mean fluorescence intensity by bone marrow blast cells in patients with acute promyelocytic leukemia with differentiation syndrome (a) and without it (b)

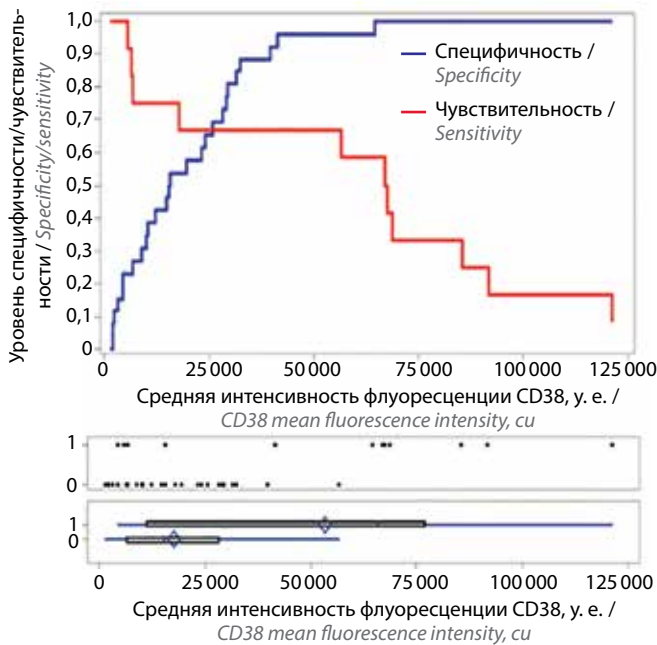


Рис. 4. Кривые чувствительности и специфичности средней интенсивности флуоресценции CD38 как предиктора развития дифференцировочного синдрома
Fig. 4. Sensitivity and specificity curves for CD38 mean fluorescence intensity as a predictor of differentiation syndrome

количества лейкоцитов до начала лечения. В сравнительном исследовании Р. Montesinos и соавт. было продемонстрировано, что частота развития ДС тяжелой степени ниже в подгруппе, в которой все пациенты вне

зависимости от группы риска получали профилактику ГКС на протяжении курса индукции ремиссии, чем в подгруппе, в которой ГКС назначали только пациентам группы высокого риска, однако летальность в обеих подгруппах была сопоставимой [3, 7]. Также следует сказать, что это сравнительное исследование было выполнено у пациентов, которым проводили терапию по протоколу AIDA, включающему цитостатическое воздействие. У пациентов, которых лечили АТО-содержащими курсами, насколько нам известно, такие исследования не проводились.

Итоги ранее опубликованных исследований, в которых приводились данные о статистически значимой ассоциации ДС с микрогранулярным вариантом морфологии опухолевых клеток, *bcr3*-изоформой *PML::RARα*, мутацией *FLT3-ITD*, нами не были подтверждены. Возможно, это связано с преобладанием пациентов с количеством лейкоцитов в дебюте $<10 \times 10^9/\text{л}$ в группе с ДС, а именно лейкоцитоз в дебюте связан с описанными характеристиками опухолевых клеток. Кроме этого, все эти закономерности получены при использовании цитостатических программ лечения ОПЛ.

Единственным статистически значимым клиническим предиктором ДС стал ИМТ $\geq 30 \text{ мг}/\text{м}^2$, что соотносится с результатами исследований R. Jeddí и соавт. [31], В.В. Троицкой [32]. Объяснить такую связь можно 2 причинами. Во-первых, пациенты с избыточной массой тела получают большие дозы АТРА и АТО.

Таблица 3. Характеристика лейкоцитоза у пациентов в процессе курса индукции

Table 3. Characteristics of leukocytosis in patients during the induction course

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 39) All patients (n = 39)	Пациенты с дифференцировочным синдромом (n = 12) With differentiation syndrome (n = 12)	Пациенты без дифференцировочного синдрома (n = 27) Without differentiation syndrome (n = 27)	p
Медиана максимального количества лейкоцитов в ходе индукции (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median maximum leukocyte count during induction (range), $\times 10^9/\text{L}$	24,3 (2,3–235)	47,3 (9,2–187)	16,4 (2,3–235)	0,0702
Медиана времени до максимального лейкоцитоза (диапазон), дни Median time to maximum leukocytosis (range), days	8 (1–30)	7,5 (1–15)	8 (1–30)	0,176
Медиана относительного прироста количества лейкоцитов до индукции (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median relative increase in leukocyte count before induction (range), $\times 10^9/\text{L}$	7,87 (0,30–58,1)	7,87 (0,66–58,1)	1,4 (0,30–7,1)	<0,0001
Медиана относительного прироста количества лейкоцитов в ходе индукции (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median relative increase in leukocyte count during induction (range), $\times 10^9/\text{L}$	3,3 (0,8–114,2)	10,1 (1–86,5)	2,6 (0,8–114,2)	<0,0001

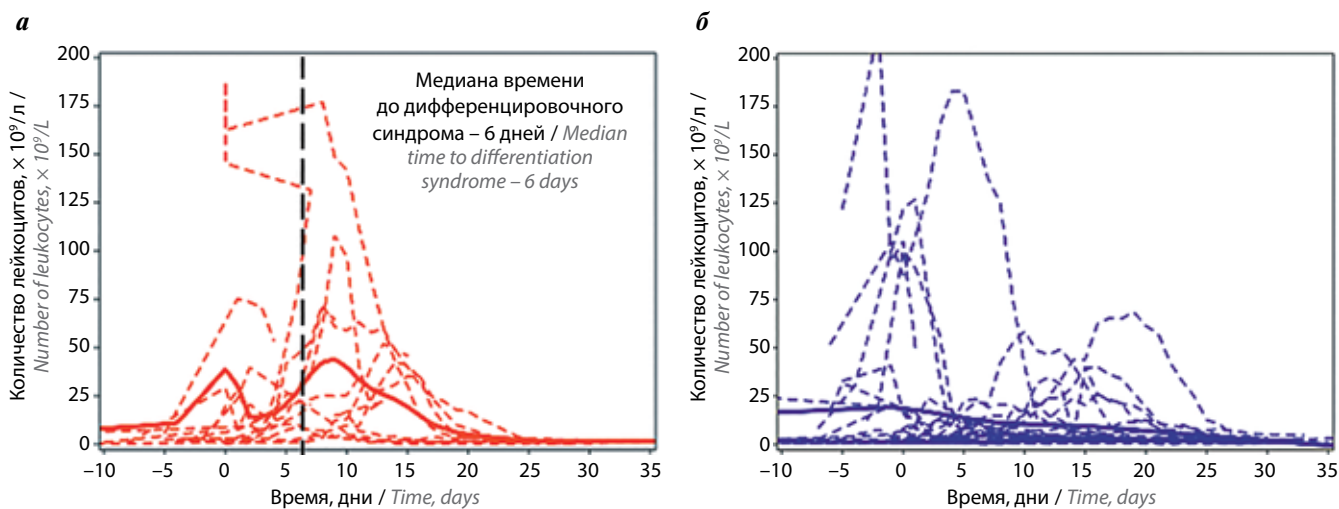


Рис. 5. Графики индивидуальной динамики количества лейкоцитов в ходе курса индукции у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с дифференцировочным синдромом (а) и без него (б) (жирная линия – среднее значение)

Fig. 5. Graphs of individual leukocyte count dynamics during the induction course in patients with acute promyelocytic leukemia with differentiation syndrome (a) and without it (b) (thick line – average value)

Во-вторых, опухолевые промиелоциты, в отличие от нормальных, несут на своей поверхности рецептор к вырабатываемому адипоцитами лептину (ОВ-R), а точнее к его длинной изоформе. Лептин, взаимодействуя с ОВ-R опухолевых клеток, посредством активации сигнального пути JAK-STAT приводит к пролиферации промиелоцитов и снижению индуцированного АТРА апоптоза [33]. Неизвестно, влияет ли избыточная масса тела на длительность ремиссий, что также открывает новые возможности для исследований.

Из всех исследованных параметров иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга статистически значимым в отношении развития ДС оказалась

только СИФ CD38 бластными клетками костного мозга – антигена дифференцировки плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов, который в том числе экспрессируется миелоидными клетками-предшественниками на их ранних стадиях созревания. Неоднократно было показано, что обработка миелоидных предшественников АТРА приводила к активации и увеличению экспрессии CD38, что способствовало усилению адгезии промиелоцитов к поверхности эндотелия [34, 35]. По результатам нашего исследования СИФ антигена CD38 <25000 у. е. свидетельствует о высокой вероятности развития ДС. Однако CD38 – один из большинства экспрессирующихся на поверхности опухолевых

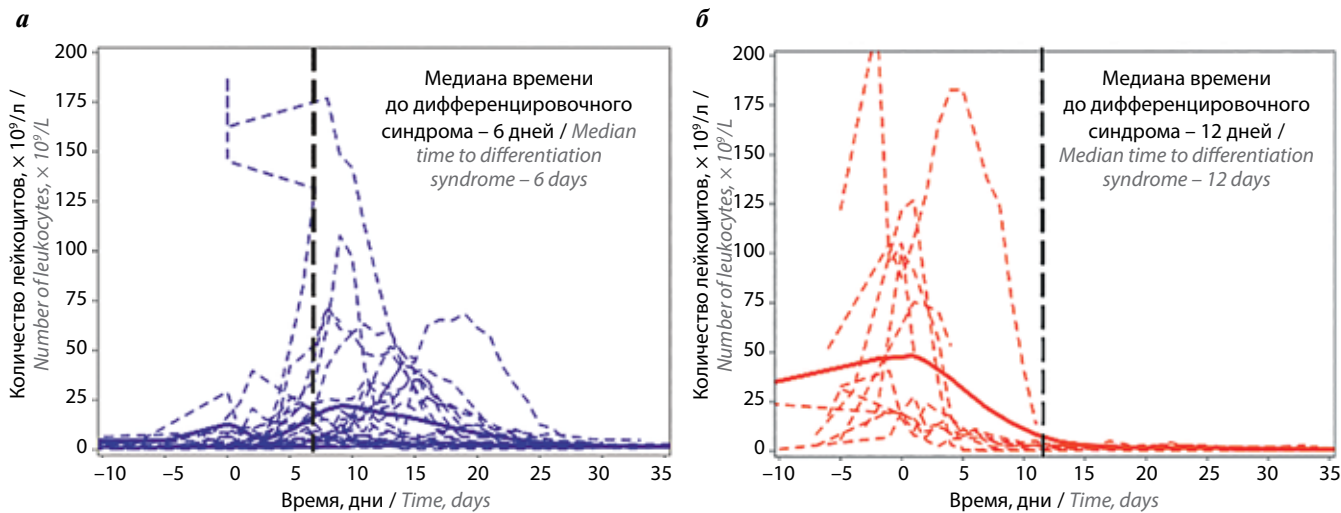


Рис. 6. Графики индивидуальной динамики количества лейкоцитов в ходе курса индукции у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом групп низкого (а) и высокого (б) риска (жирная линия – среднее значение)

Fig. 6. Graphs of individual leukocyte count dynamics during the induction course in patients with acute promyelocytic leukemia from low (a) and high (б) risk groups (thick line – average value)

клеток крови антигенов, которые принимают участие в патогенезе ДС, что указывает на необходимость использования иммунофенотипирования методом проточной цитометрии для поиска признаков и предикторов развития ДС.

Заключение

В исследовании мы продемонстрировали значимость ИМТ ≥ 30 кг/м², СИФ антигена CD38, относительного прироста количества лейкоцитов до начала

и в процессе индукционной терапии в качестве предикторов развития ДС. Развитие ДС преимущественно среди пациентов группы низкого риска, не получавших ГКС и цитостатические препараты, доказывает необходимость проведения профилактической терапии пациентам с быстрым приростом количества лейкоцитов до назначения АТО или лейкоцитозом, развившимся на фоне лечения. Несмотря на активно проводимые исследования в направлении ОПЛ и ДС, остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhao H., Zhao Y., Zhang Y. et al. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with *de novo* and relapsed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2018;97:409–16. DOI: 10.1007/s00277-017-3216-2
- Daver N., Kantarjian H., Marcucci G. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015;168(5):646–53. DOI: 10.1111/bjh.13189
- De La Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395–402. DOI: 10.1182/BLOOD-2007-07-100669.
- Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123(18):2777–82. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512640
- Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M. et al. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, & Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874
- Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А. и др. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):168–91. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191
- Troitskaya V. V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A. et al. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for *de novo* acute promyelocytic leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):168–91. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191
- Montesinos P., Bergua J.M., Vellenga E. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113(4):775–83. DOI: 10.1182/BLOOD-2008-07-168617
- Breccia M., Latagliata R., Carmosino I. et al. Clinical and biological features of acute promyelocytic leukemia patients developing retinoic acid syndrome during induction treatment with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Haematologica* 2008;93(12):1918–20. DOI: 10.3324/haematol.13510
- Kiyoi H., Naoe T., Yokota S. et al. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia* 1997;11(9):1447–52. DOI: 10.1038/sj.leu.2400756
- Gale R.E., Hills R., Pizzey A.R. et al. NCRI Adult Leukaemia Working Party. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute

- promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;106(12):3768–76. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1746
11. Souza Melo C.P., Campos C.B., Dutra Á.P. et al. Correlation between FLT3-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. *Leuk Res* 2015;39(2):131–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.11.010
 12. Brain B. *Acute promyelocytic leukemia*. Leuk Diagnosis Blackwell, Malden, MA, 1999. Pp. 14–19.
 13. Golomb H.M., Rowley J.D., Vardiman J.W. et al. “Microgranular” acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. *Blood* 1980;55(2):253–9.
 14. Vahdat L., Maslak P., Miller W.H. et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84(11):3843–9. DOI: 10.1182/BLOOD.V84.11.3843.BLOODJOURNAL84113843
 15. Lou Y., Ma Y., Suo S. et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy. *Leuk Res* 2015;39(9):938–44. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.05.016
 16. Breccia M., De Propriis M.S., Minotti C. et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients. *Leuk Res* 2014;38(2):194–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.11.008
 17. Claxton D.F., Reading C.L., Nagarajan L. et al. Correlation of CD2 expression with *PML* gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 1992;80(3):582–6.
 18. Zang C., Liu H., Ries C. et al. Enhanced migration of the acute promyelocytic leukemia cell line NB4 under *in vitro* conditions during short-term all-transretinoic acid treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:33–40. DOI: 10.1007/pl00008462
 19. Wu J.J., Cantor A., Moscinski L.C. beta2 Integrins are characteristically absent in acute promyelocytic leukemia and rapidly upregulated *in vivo* upon differentiation with all-trans retinoic acid. *Leuk Res* 2007;31(1):49–57. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.04.012
 20. Cunha De Santis G., Tamarozzi M.B., Sousa R.B. et al. Adhesion molecules and differentiation syndrome: phenotypic and functional analysis of the effect of ATRA, As2O3, phenylbutyrate, and G-CSF in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007;92(12):1615–22. DOI: 10.3324/haematol.10607
 21. Luesink M., Pennings J.L., Wissink W.M. et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood* 2009;114(27):5512–21. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204834
 22. Zhou J., Hu L., Cui Z. et al. Interaction of SDF-1 α and CXCR4 plays an important role in pulmonary cellular infiltration in differentiation syndrome. *Int J Hematol* 2010;91(2):293–302. DOI: 10.1007/s12185-009-0488-x
 23. Tsai W.H., Shih C.H., Lin C.C. et al. Monocyte chemotactic protein-1 in the migration of differentiated leukaemic cells toward alveolar epithelial cells. *Eur Respir J* 2008;31(5):957–62. DOI: 10.1183/09031936.00135707
 24. Behringer D., Schauffer J., Kresin V. et al. Differentiation associated modulation of the cytokine and chemokine expression pattern in human myeloid cell lines. *Leuk Res* 2001;25(2):141–9. DOI: 10.1016/s0145-2126(00)00091-6
 25. Shibakura M., Niiya K., Niiya M. et al. Induction of CXC and CC chemokines by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Leuk Res* 2005;29(7):755–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.01.005
 26. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood* 2019;133(15):1630–43. DOI: 10.1182/BLOOD-2019-01-894980
 27. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Исследовательский протокол «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ (АТРА-АТО-СТ) с обязательным молекулярным мониторингом». В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред.: В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 961–993. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N. et al. Research protocol “Risk-adapted therapy program for patients with APL (ATRA-ATO-CT) with mandatory molecular monitoring. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 961–993. (In Russ.).
 28. Wiley J.S., Firkin F.C. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group. *Leukemia* 1995;9(5):774–8.
 29. De Botton S., Dombret H., Sanz M. et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92(8):2712–8.
 30. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95(1):90–5.
 31. Jeddi R., Ghédira H., Mnif S. et al. High body mass index is an independent predictor of differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2010;34(4):545–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.09.017
 32. Троицкая В.В. Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023. 46 с. Troitskaya V.V. Risk-adapted strategy for the treatment of acute promyelocytic leukemia and acute leukemia in pregnant women. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2023. 46 p. (In Russ.).
 33. Tabe Y., Konopleva M., Munsell M.F. et al. PML-RAR α is associated with leptin-receptor induction: the role of mesenchymal stem cell-derived adipocytes in APL cell survival. *Blood* 2004;103(5):1815–22. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0802
 34. Gao Y., Camacho L.H., Mehta K. Retinoic acid-induced CD38 antigen promotes leukemia cells attachment and interferon-gamma/interleukin-1 β -dependent apoptosis of endothelial cells: implications in the etiology of retinoic acid syndrome. *Leuk Res* 2007;31(4):455–63. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.07.004
 35. Drach J., McQueen T., Engel H. et al. Retinoic acid-induced expression of CD38 antigen in myeloid cells is mediated through retinoic acid receptor- α . *Cancer Res* 1994;54(7):1746–52.

Вклад авторов

А.А. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи, получение данных для анализа;

И.В. Гальцева, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова, А.Г. Лосева, А.А. Ермолаев: получение данных для анализа;

В.А. Суримова, С.М. Куликов: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.A. Semenova: reviewing of publications on the article's topic, study design development, data analysis, article writing, data obtaining;

I.V. Galtseva, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova: study design development, data analysis, article writing;

N.M. Kapranov, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, A.G. Loseva, A.A. Ermolaev: data obtaining;

V.A. Surimova, S.M. Kulikov: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-0201-8680>

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

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

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

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

А.Г. Лосева / A.G. Loseva: <https://orcid.org/0009-0004-1097-2046>

В.А. Суримова / V.A. Surimova: <https://orcid.org/0009-0004-0323-1493>

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

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 № 163 от 28.04.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 163 dated 28.04.2022.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии

А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова, С.Н. Димитриади, О.Г. Ишонина

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

Контакты: Анастасия Сергеевна Ноздричева anozdis@mail.ru

Цель исследования – изучить динамику скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в расчете по креатинину и цистатину С на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой для объективизации способа расчета показателя.

Материалы и методы. В открытое продольное исследование были включены 39 пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получившие в 2021 г. специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Пациентам проводили индукционную иммунополихимиотерапию по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в сочетании с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и на 21-й день 1-го цикла терапии. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, до начала лечения: группа А – 27 (69 %) пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м², группа Б – 12 (31 %) пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м².

Результаты. В ходе проведения иммунополихимиотерапии у пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдалось дальнейшее уменьшение показателя с восстановлением начального уровня к 21-му дню терапии. Расчет СКФ по цистатину С, в отличие от расчета по креатинину, выявил зависимость уровня СКФ от стадии патологического процесса: СКФ у пациентов группы А с I–II стадиями на 20,4 % ниже, чем с III–IV стадиями, в группе Б – на 30,5 %. Применение критерия Фишера при пороговых значениях СКФ 90 и 60 мл/мин/1,73 м² выявило большее преимущество в установлении абсолютного уровня СКФ, особенно в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м².

Заключение. Определение СКФ по цистатину С у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой является более чувствительным методом, объективно отражающим функциональное состояние почек, особенно при значениях в пределах «серой зоны» – от 90 до 60 мл/мин/1,73 м².

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунополихимиотерапия, R-CHOP, скорость клубочковой фильтрации, почечная дисфункция, креатинин, цистатин С

Для цитирования: Ноздричева А.С., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии. Онкогематология 2024;19(2):67–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Objectification of the method for glomerular filtration rate assessing in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunochemotherapy

A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaysultanova, S.N. Dimitriadi, O.G. Iшонина

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

Contacts: Anastasia Sergeevna Nozdricheva anozdis@mail.ru

Aim. To study the glomerular filtration rate (GFR) dynamics calculated by creatinine and cystatin C during induction immunochemotherapy in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in order to objectify the method for estimation.

Materials and methods. The open longitudinal study included 39 patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who received specialized treatment at the Oncohematology Department of National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don) in 2021. Patients received induction immunochemotherapy according to the R-CHOP regimen (rituximab, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone) in combination with accompanying therapy (allopurinol 300 mg/day). Blood sampling was carried out at 0, 24, 48, 72, 120 hours and on 21st day of the 1st therapy cycle. Patients were divided into 2 groups depending on the GFR level, calculated by creatinine, before treatment: group A – 27 (69 %) patients with GFR >90 ml/min/1.73 m², group B – 12 (31 %) patients with GFR <90 ml/min/1.73 m².

Results. During the immunochemotherapy in patients with initially reduced GFR, a further decrease was observed with the restoration of the initial level by day 21 of therapy. When calculating GFR by cystatin C, in contrast to the calculation by creatinine, it revealed the dependence of GFR level on pathological process stage: GFR in group A patients with stages I–II is 20.4 % lower than in patients with stages III–IV, in group B – by 30.5 %. The use of the Fisher test at GFR thresholds of 90 and 60 ml/min/1.73 m² revealed a greater advantage in establishing absolute GFR levels, especially in the range of 60 to 90 ml/min/1.73 m².

Conclusion. The data obtained confirm that the determination of GFR by cystatin C in patients with diffuse large B-cell lymphoma is a more sensitive method that objectively reflects the functional state of the kidneys, especially when values are within the “gray area” – from 90 to 60 ml/min/1.73 m².

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, immunochemotherapy, R-CHOP, glomerular filtration rate, renal dysfunction, creatinine, cystatin C

For citation: Nozdricheva A.S., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. Objectification of the method for glomerular filtration rate assessing in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunochemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):67–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является высокоагрессивной и самой часто встречающейся неходжкинской лимфомой [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний, проблема токсичности противоопухолевой терапии, к наиболее значимым осложнениям которой относят поражение почек, продолжает оставаться актуальной [2]. По данным ряда авторов, вовлечение почек определяется в 20–36 % случаев ДВКЛ [3, 4]. В литературе выделяют несколько причин развития нефропатии у больных лимфомами. Во-первых, это механическое действие опухоли или ее метастазов: специфическая инфильтрация почечной ткани, обструкция мочевых путей, сдавление почечных сосудов опухолью и/или увеличенными лимфатическими узлами, повреждение почек депозитами парапротеина и иммунными комплексами [5]. Во-вторых, это причины, связанные с последствиями лекарственной терапии опухолей: лизис опухолевых клеток, уратная нефропатия, нефролитиаз. Чаще синдром лизиса опухоли в клинической практике встречается на этапе начала противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности новообразования к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток [6]. В-третьих, по-прежнему остается актуальной проблема токсичности противоопухолевой терапии. Нефротоксическое действие подавляющего большинства противоопухолевых препаратов обычно выражено нерезко и проявляется умеренной протеинурией, цилиндрурией, редко – микрогематурией. При терапии ингибиторами иммунных контрольных точек нежелательные реакции развивались у 2–7 % пациентов и были представлены тубуло-

интерстициальным нефритом [7]. Как правило, явления токсической нефропатии проходят самостоятельно после окончания курса химиотерапии или в результате проведения сопроводительной терапии [8].

На сегодняшний день при оценке функционального состояния почек опираются на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Степень снижения СКФ тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования нефропатий. Общеупотребимым признан расчетный метод оценки СКФ по сывороточной концентрации креатинина, но данный показатель зависит от ряда факторов, таких как возраст пациента, пол, мышечная масса, характер питания, инфекции, прием лекарственных препаратов, которые могут быть особо выражены у онкогематологических пациентов. В современной литературе все чаще в качестве альтернативы использования креатинина для оценки СКФ и состояния почек называют цистатин С – белок, продуцируемый всеми клетками организма и элиминирующийся почками [9, 10].

В связи с этим актуальность совершенствования известных или разработки новых, более надежных методов оценки СКФ в клинической практике возрастает еще больше.

Цель исследования – изучить динамику уровня СКФ в расчете по креатинину и цистатину С на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ для объективизации способа расчета показателя.

Материалы и методы

В открытое продольное исследование были включены 39 больных (18 женщин, 21 мужчина) с впервые

выявленной ДВКЛ без опухолевого поражения почек, получившие в 2021 г. специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Медиана возраста пациентов составила 60 [52; 66] лет. Пациентам проводили индукционную иммунополихимиотерапию по схеме R-СНОР (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в сочетании с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и на 21-й день 1-го цикла иммунополихимиотерапии.

Сывороточную концентрацию креатинина определяли энзиматическим методом (VITROS 5600, США), цистатина С – иммунотурбидиметрическим методом (Cobas Integra 400 plus, Швейцария), СКФ рассчитывали по формулам СКД-EPICre и СКД-EPICys [11]. Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего (25-й процентиль) и верхнего (75-й процентиль) квартилей [Q_{25} ; Q_{75}].

Для сравнения независимых групп применяли критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера, для анализа повторных измерений – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии: группу А составили 27 (69 %) пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м² (медиана возраста 57 лет), группу Б – 12 (31 %) пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (медиана возраста 69,5 года). В группе А уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, составил 101,5 [96,1; 111,9] мл/мин/1,73 м², тогда как в группе Б он был в 1,5 раза ниже – 65,9 [58,5; 77,2] мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек С2 по классификации KDIGO (рис. 1).

Далее для оценки возможного влияния распространенности опухолевого процесса на развитие ренальной дисфункции пациенты каждой группы были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания. В группе А 12 пациентов имели I–II стадии, 15 – III–IV стадии. В группе Б оказалось равное число пациентов с I–II и III–IV стадиями – по 6 человек.

В группе А до начала иммунополихимиотерапии (0 ч) у пациентов с I–II и III–IV стадиями уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, статистически значимо не различался, находился в пределах референсных значений и составил 97,5 [95,4; 116,4] и 102,3 [96,1; 112,6] мл/мин/1,73 м² соответственно (табл. 1). В процессе проведения иммунополихимиотерапии различий в динамике данного показателя у пациентов с I–II и III–IV стадиями заболевания не отмечено.

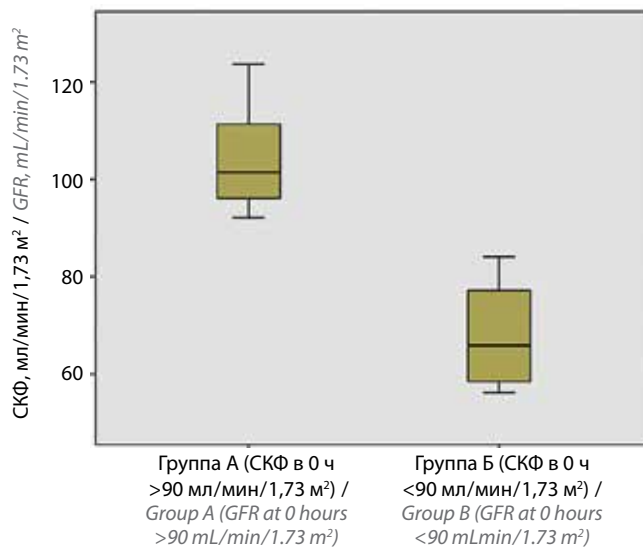


Рис. 1. Уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Здесь и на рис. 2–4: СКФ – скорость клубочковой фильтрации
Fig. 1. The GFR value calculated by creatinine before chemotherapy initiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Here and in Fig. 2–4: GFR – glomerular filtration rate

В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала иммунополихимиотерапии имели схожий уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, – 58,5 [56,2; 84,1] и 69,9 [61,9; 77,2] мл/мин/1,73 м² соответственно (см. табл. 1). В ходе проведения иммунополихимиотерапии показатель снижался в течение первых 3 сут лечения, но на 5-е сутки наблюдалось его возрастание на 31,8 % у пациентов с I–II и на 16,5 % – у пациентов с III–IV стадиями (см. табл. 1).

Таким образом, изменений уровня СКФ при расчете по креатинину в зависимости от стадии заболевания не выявлено. В результате нефропротекторного действия применяемой сопроводительной терапии у больных к 5-му дню курса наблюдалось повышение данного показателя до референсных значений (рис. 2).

Однако при расчете в анализируемых группах СКФ по цистатину С представляется несколько иная картина. В группе А медиана показателя составила 81,4 [68,3; 97,2] мл/мин/1,73 м² (против 101,5 [96,1; 111,9] мл/мин/1,73 м² в расчете по креатинину), что свидетельствует о снижении функциональной активности почек. В группе Б статистически значимых различий в результатах, полученных при расчете СКФ по цистатину С и по креатинину, не отмечено: 63,3 [45,3; 78,5] мл/мин/1,73 м² против 65,9 [58,5; 77,2] мл/мин/1,73 м² (рис. 3).

Обращало внимание, что при расчете по цистатину С уровень СКФ у пациентов всех подгрупп с учетом стадии заболевания оказался ниже референсного значения (90 мл/мин/1,73 м²). При этом более выражена зависимость от стадии патологического процесса: в группе А СКФ у пациентов с I–II стадиями составила 84,3 мл/мин/1,73 м², а с III–IV – 67,1 мл/мин/1,73 м², что на 20,4 % ниже; в группе Б у пациентов с I–II стадиями – 75,8 мл/мин/1,73 м², с III–IV – 52,7 мл/мин/1,73 м²,

Таблица 1. Уровень скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по креатинину, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/1,73 м²

Table 1. Glomerular filtration rate calculated by creatinine during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma depending on the disease stage, ml/min/1.73 m²

Точка иммунополихимиотерапии Immunochemotherapy point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) I–II stage (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) III–IV stage (n = 15)	I–II стадии (n = 6) I–II stage (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) III–IV stage (n = 6)
0 ч 0 hours	97,5 [95,4; 116,4]	102,3 [96,1; 112,6]	58,5 [56,2; 84,1]	69,9 [61,9; 77,2]
24 ч 24 hours	99,8 [94,3; 116,2]	102,0 [96,4; 109,6]	57,5 [57,4; 83,9]*	65,7 [54,3; 66,5]*
48 ч 48 hours	99,4 [94,6; 113,65]	104,7 [97,3; 116,3]	59,3 [50,5; 62,0]	64,4 [48,4; 65,5]*
72 ч 72 hours	105,4 [96,5; 122,3]	103,2 [100,9; 115,3]*	56,6 [53,1; 85,4]*	66,5 [65,9; 74,6]
120 ч 120 hours	102,8 [96,4; 122,1]	104,1 [100,9; 115,5]*	77,1 [67,5; 86,7]*	81,4 [77,4; 90,1]*
21-й день Day 21	106,47 [98,1; 116,8]	101,7 [95,3; 109,8]	74,1 [60,7; 87,6]*	72,2 [52,6; 91,8]

*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению с точкой 0 ч в каждой подгруппе.
*Differences are statistically significant (p < 0.05) compared to the 0 hour point in each subgroup.

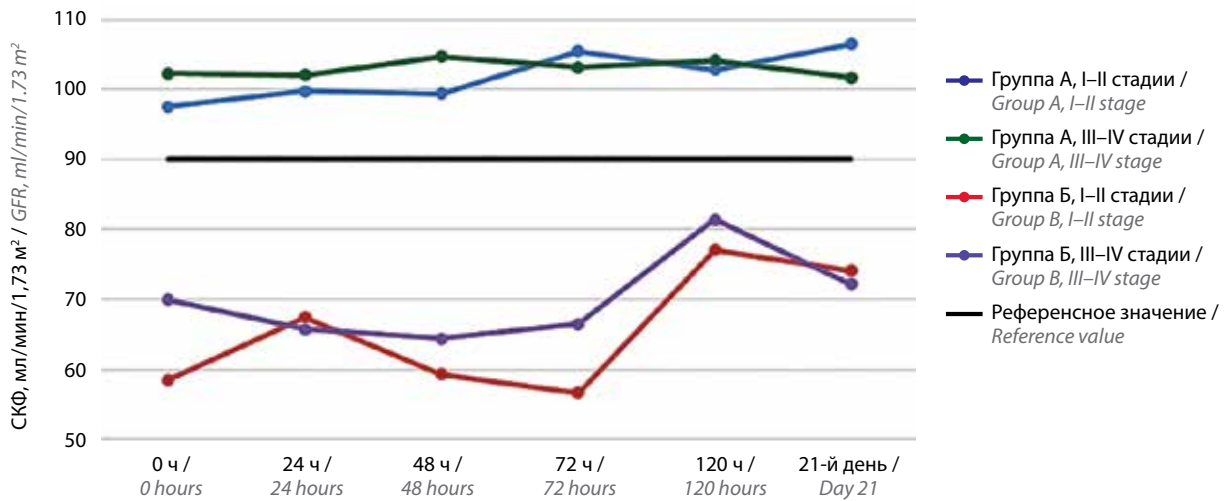


Рис. 2. Динамика уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 2. Dynamics of the creatinine-calculated GFR level during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

что на 30,5 % ниже (табл. 2). В процессе проведения иммунополихимиотерапии во всех подгруппах, кроме пациентов группы А с I–II стадиями, наблюдалось снижение СКФ с восстановлением изначального уровня к 21-му дню терапии (рис. 4).

В группе А у пациентов с I–II стадиями, имеющих исходно наиболее высокий уровень СКФ, восстановление показателя до первоначального значения не отмечено (70,6 мл/мин/1,73 м²). Согласно данным,

при определении СКФ по цистатину более выражено влияние распространенности онкологического процесса: у пациентов с I–II стадиями СКФ выше, чем у пациентов с III–IV, – 84,3 и 75,8 мл/мин/1,73 м² против 67,1 и 52,7 мл/мин/1,73 м².

Для установления абсолютных значений СКФ нами выбраны 2 величины – 90 и 60 мл/мин/1,73 м² и применен точный критерий Фишера в оценке СКФ до начала иммунополихимиотерапии (табл. 3).

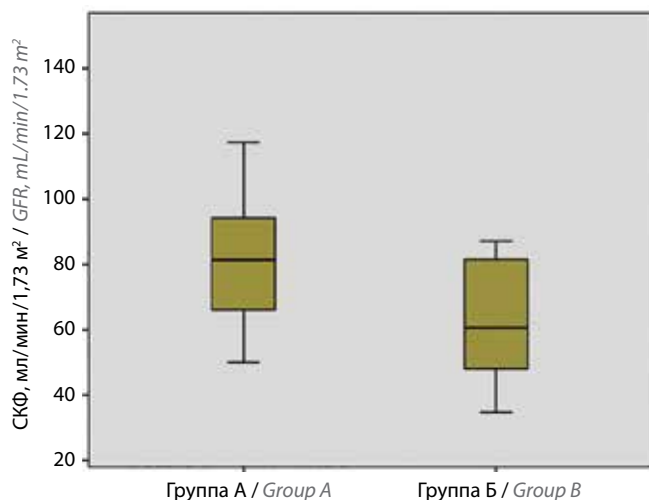


Рис. 3. Уровень СКФ, рассчитанный по цистатину С, до начала иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 3. The cystatin C-calculated GFR level before chemotherapy initiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma

При расчете СКФ по цистатину С уровень <60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ выявлен у 7 пациентов, тогда как по креатинину – только у 3, при этом у 1 из этих пациентов расчет по креатинину показал СКФ в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, а у 3 – >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p = 0,001$). Уровень СКФ в диапазоне 60–90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ при расчете по цистатину С выявлен у 22 пациентов, а по креатинину – только у 8 ($p = 0,001$). Уровень СКФ >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ по цистатину С установлен у 10 па-

Таблица 3. Сравнение представленности диапазонов уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанного по креатинину и цистатину С
Table 3. Comparison of the ranges of glomerular filtration rate calculated by creatinine and cystatin C

Скорость клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ Glomerular filtration rate by creatinine and cystatin, ml/min/ 1.73 m^2	Скорость клубочковой фильтрации по креатинину, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ Glomerular filtration rate based on creatinine, ml/min/ 1.73 m^2			Всего Total	p
	<60	60–90	>90		
<60	3	1	3	7	0,001
60–90	0	7	15	22	0,001
>90	0	0	10	10	0,002
Всего Total	3	8	28	39	

циентов, тогда как по креатинину – у 28 ($p = 0,002$). Очевидно, что расчет по цистатину С, особенно при значениях в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, обладает большим преимуществом в установлении абсолютного уровня СКФ.

Обсуждение

По данным нашего исследования, сниженный уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии был выявлен у 31 % пациентов.

Таблица 2. Уровень скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по цистатину С, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

Table 2. Glomerular filtration rate calculated by cystatin C during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma, depending on the disease stage, ml/min/ 1.73 m^2

Точка иммунополихимиотерапии Immunochemotherapy point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) I–II stage (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) III–IV stage (n = 15)	I–II стадии (n = 6) I–II stage (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) III–IV stage (n = 6)
0 ч 0 hours	84,3 [73,4; 102,6]	67,1 [63,7; 94,0]	75,8 [47,8; 86,6]	52,7 [43,1; 72,7]
24 ч 24 hours	73,0 [66,4; 91,5]*	66,4 [63,4; 81,5]	69,4 [51,3; 74,9]	40,9 [39,6; 60,4]*
48 ч 48 hours	74,6 [56,5; 85,6]*	63,5 [57,4; 86,4]*	59,0 [42,2; 69,1]*	41,2 [38,2; 59,6]*
72 ч 72 hours	76,5 [60,6; 88,1]*	65,8 [57,8; 75,6]*	61,5 [33,2; 68,4]*	45,4 [39,7; 58,8]
120 ч 120 hours	67,3 [54,7; 97,1]*	65,7 [56,1; 81,5]	60,2 [42,1; 68,2]*	41,5 [36,6; 58,6]*
21-й день Day 21	70,6 [69,1; 86,1]*	72,9 [60,4; 85,4]	71,1 [48,2; 82,7]	58,7 [52,2; 78,5]

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с точкой 0 ч в каждой подгруппе.

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the 0 hour point in each subgroup.

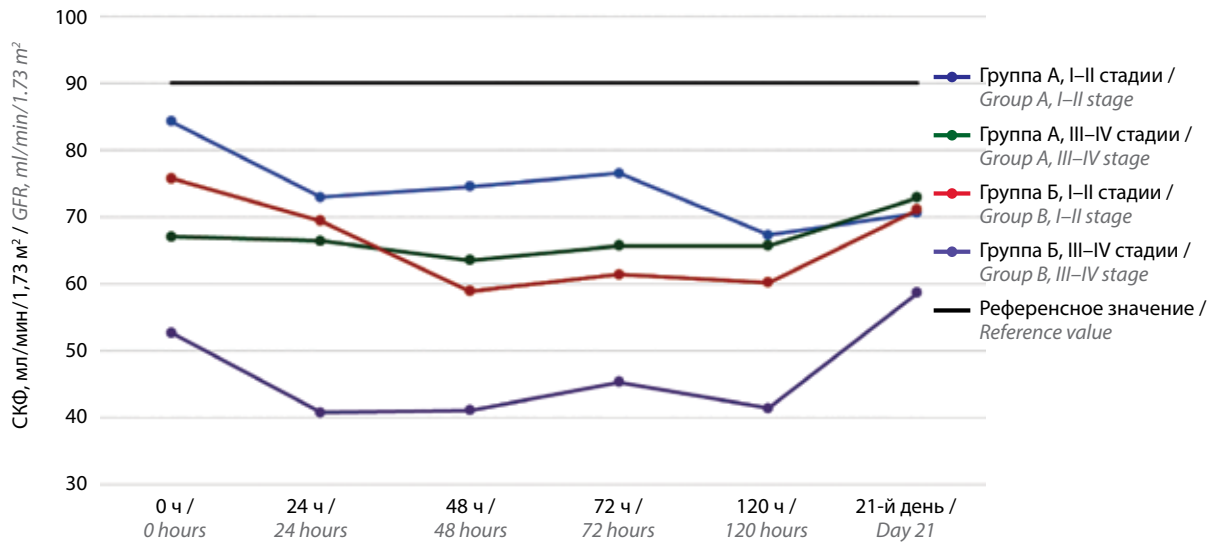


Рис. 4. Динамика уровня СКФ, рассчитанного по цистатину С, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 4. Creatinine-calculated GFR level dynamics during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

В ходе проведения лечения у этих пациентов данный показатель снижался в течение первых 3 сут, но на 5-е сутки у пациентов обеих групп наблюдалось его увеличение практически до референсных значений, что, вероятно, обусловлено нефропротекторным действием сопроводительной терапии. У пациентов с изначально нормальными значениями СКФ изменений в ходе проводимой терапии не отмечено. При этом зависимости уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, от стадии заболевания как до начала иммунополихимиотерапии, так и в ходе ее проведения не установлено.

При расчете СКФ по цистатину С во всех группах показатель был ниже референсного значения, а в процессе проводимой терапии наблюдалось дальнейшее его снижение с восстановлением до изначального уровня к 21-му дню. Однако при использовании цистатина С сильнее выражена зависимость от стадии патологического процесса: СКФ у пациентов с I–II стадиями выше, чем с III–IV, на 20,4 % в группе А и на 30,5 % – в группе Б.

В отечественной и зарубежной литературе вопрос использования цистатина С в качестве маркера ренальной дисфункции у пациентов с ДВКЛ практически не освещен. Имеются данные, удостоверяющие преимущество расчета по цистатину С в оценке объективной СКФ и оптимизации дозы химиопрепарата у больных неходжкинскими лимфомами [12, 13]. Диагностическая эффективность применения цистатина С отмечена и при других заболеваниях, сопровожда-

ющихся развитием патологии почек. Так, расчет СКФ на основе цистатина С является более точным диагностическим критерием оценки нефропатии при диабете [14], кардиальной патологии [15], ревматоидном артрите [16].

Анализ оценки абсолютных значений СКФ в нашем исследовании показал существенное преимущество использования расчета по цистатину С, особенно в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м². Аналогичные результаты получены и при сравнении расчетов СКФ по креатинину и цистатину С у больных саркопенией [17]. Снижение массы тела наблюдается и у больных ДВКЛ, следствием чего является ошибочно завышенный уровень СКФ. Применение цистатина С для оценки СКФ позволяет диагностировать изменения в работе почек на более раннем этапе, оптимально рассчитать дозы препаратов для лечебной и сопроводительной терапии у больных ДВКЛ.

Заключение

Использование расчета СКФ по креатинину у пациентов с ДВКЛ не отражает зависимость степени выраженности нефропатии от стадии заболевания, что выявляется при использовании цистатина С. Полученные данные подтверждают, что определение СКФ по цистатину С является более чувствительным методом объективной оценки функционального состояния почек, особенно при значениях в пределах «серой зоны» – от 90 до 60 мл/мин/1,73 м².

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

1. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б. и др. Возможность прогнозирования развития рецидива при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с использованием показателей общего анализа крови. *Современные проблемы науки и образования* 2021;3. DOI: 10.17513/spno.30935
Frantsiyants E.M., Vandovkina V.A., Kushtova L.B. et al. Possibility of predicting the development of relapse in diffuse large B-cell lymphoma using indicators of a general blood test. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2021;3. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30935
2. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А. и др. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(2):60–6. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A. et al. Evaluation of the cytotoxic activity and toxicity of a tropolone derivative with a potential antitumor effect. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(1):60–6. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
3. Brenner В.М., Hostetter Т.Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек. В кн.: *Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальд, К.Дж. Исселбахер, Р.Г. Петерсдорф. М.: Медицина, 1995. Т. 6, глава 226. С. 346–358.*
Brenner V.M., Hostetter T.H. Tubulointerstitial kidney diseases. In: *Internal diseases*. Eds.: E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf. Moscow: Meditsina, 1995. Vol. 6, chapter 226. Pp. 346–358. (In Russ.).
4. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):896–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009
5. Рябова Е.А., Настаушева Т.Л., Гревцева Е.А. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;(1):64–9.
Ryabova E.A., Nastausheva T.L., Grevtseva E.A. Kidney involvement in Hodgkin's *versus* non-Hodgkin's lymphomas. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2013;(1):64–9. (In Russ.).
6. Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А. и др. Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. *Онкогематология* 2022;17(4):185–95. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195
Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A. et al. Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):185–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195
7. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2020;8(1):9–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu. et al. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumor agents. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2020;8(1):9–22. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
8. Гревцева Е.А., Настаушева Т.Л., Швырев А.П., Рябова Е.А. Поражение почек при современных методах терапии лейкозов и лимфом. *Центральный научный вестник* 2016;1(3):6–11.
Grevtseva E.A., Nastausheva T.L., Shvyrev A.P., Ryabova E.A. Kidney damage in modern methods of therapy for leukemia and lymphomas. *Central'nyy nauchnyy vestnik = Central Scientific Bulletin* 2016;1(3):6–11. (In Russ.).
9. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. *Лабораторная служба* 2015;4(2):38–43. DOI: 10.17116/LABS20154238-43
Velkov V.V. Cystatin C and NGAL – the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2015;4(2):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/LABS20154238-43
10. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39
Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nefrologiya = Nephrology* 2012;16(1):22–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39
11. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
12. Barreto J.N., McClanahan A.L., Rule A.D. et al. Incorporating cystatin C to predict methotrexate elimination in patients with CNS lymphoma and suspicious renal function. *Case Rep Hematol* 2018;26:7169897. DOI: 10.1155/2018/7169897
13. Barreto J.N., Reid J.M., Thompson C.A. et al. Prospective evaluation of high-dose methotrexate pharmacokinetics in adult patients with lymphoma using novel determinants of kidney function. *Clin Transl Sci* 2022;15(1):105–17. DOI: /10.1111/cts.13125
14. Willems D., Wolff F., Mekhali F. et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009;2(1–2):108–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002
15. Park M., Hsu C.Y., Li Y. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1725–34. DOI: 10.1681/ASN.2012020145
16. Александров В.А., Александров А.В., Зборовская И.А. и др. Оценка почечной дисфункции с использованием результатов определения цистатина С в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2021;5(5):280–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-280-287
Alexandrov V.A., Alexandrov A.V., Zborovskaya I.A., Alexandrova N.V. Evaluation of renal failure using the results of the serum cystatin C determination of patients with rheumatoid arthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry* 2021;5(5):280–7. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-280-287
17. Гуляев Н.И., Ахметшин И.М., Гордиенко А.В. и др. Саркопения как причина гиподиагностики хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Успехи геронтологии* 2022;33(1):121–6. DOI: 10.34922/AE.2020.33.1.016
Gulyaev N.I., Akhmetshin I.M., Gordienko A.V. et al. Sarcopenia as the reason of hypodiagnoses of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology* 2022;33(1):121–6. (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2020.33.1.016

Вклад авторов

А.С. Ноздричева: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.Б. Лысенко: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

Н.К. Гуськова, С.Н. Димитриади, О.Г. Ишонина: анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.S. Nozdricheva: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

I.B. Lysenko: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval;

N.K. Guskova, S.N. Dimitriadi, O.G. Ishonina: data analysis and interpretation, final article approval;

N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaysultanova: data collection and processing, provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>

И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>

Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>

Н.В. Николаева / N.V. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>

Я.С. Гайсултанова / Ya.S. Gaysultanova: <https://orcid.org/0000-0003-2785-1721>

С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>

О.Г. Ишонина / O.G. Ishonina: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 5 от 16.03.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 16.03.2021.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-75-82>

Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, К.В. Яцков¹, А.Б. Макешова^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, Д.В. Лебедев⁵, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, М.М. Берегов⁶, Э.А. Маматтурдиев⁷, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

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

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

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

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

⁶ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

⁷ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Диффузная В-крупноклеточная лимфома – наиболее часто встречающийся иммуноморфологический вариант лимфом у взрослых. Экстранодальные зоны поражения в дебюте заболевания наблюдаются у трети пациентов. Наиболее часто вовлекаются органы желудочно-кишечного тракта, яички, кости, щитовидная железа, кожа. Первичное поражение полости носа и околоносовых пазух возникает крайне редко и вызывает диагностические и терапевтические трудности.

В статье продемонстрировано редкое клиническое наблюдение пациентки с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением синоназального тракта. Для верификации окончательного диагноза потребовалось 6 мес. В настоящий момент продолжается индукционный этап лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы, достигнутый полный метаболический ответ сохраняется.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, онкология, гематология, синоназальная лимфома, редкая локализация

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Кочнева О.Л. и др. Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы. Онкогематология 2024;19(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-75-82>

Sinonasal diffuse large B-cell lymphoma: own clinical observation and literature review

M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, O.L. Kochneva¹, E.N. Misyurina^{1,2}, Yu. Yu. Polyakov^{1,2}, E.I. Zhelnova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, A.B. Makeshova^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, D.D. Ivanova¹, D.V. Lebedev⁵, E.N. Zotina^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, M.M. Beregov⁶, E.A. Mamatturdiev⁷, I.V. Samsonova¹, M.A. Lysenko¹

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

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

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

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁵State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

⁶Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Marat Al'bertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common immunomorphological variant of lymphoma in adults. Extranodal lesions are observed in a third of patients at the disease onset. The organs most often involved are the gastrointestinal tract, testicles, bones, thyroid gland, and skin. Primary involvement of the nasal cavity and paranasal sinuses occur extremely rarely and cause diagnostic and therapeutic difficulties.

The article demonstrates a rare clinical case of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with sinonasal tract involvement. It took 6 months to verify the final diagnosis. At the moment, the induction stage of treatment for diffuse large B-cell lymphoma continues, the achieved complete metabolic response is maintained.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, oncology, hematology, sinonasal lymphoma, rare localization

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Kochneva O.L. et al. Sinonasal diffuse large B-cell lymphoma: own clinical observation and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):75–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-75-82>

Введение

Первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы (НХЛ) полости носа и околоносовых пазух встречаются крайне редко: в странах Запада на их долю приходится около 1,5 % всех НХЛ [1–3]. Чаще поражается верхнечелюстная пазуха, чуть реже – решетчатая пазуха и полость носа. Лишь в 0,17–1,63 % всех случаев лимфом отмечается поражение лобной пазухи [3]. В западных странах НХЛ околоносовых пазух представлены в основном В-клеточными лимфомами, в то время как в Азиатском регионе преобладают Т-клеточные [4].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – самая распространенная НХЛ [5]. Это наиболее часто встречающийся иммуноморфологический вариант лимфомы, при котором наблюдается поражение синоназального тракта [6].

Как правило, начальные признаки злокачественного заболевания гетерогенны и проявляются заложенностью носа, ринореей, эпистаксисом, острым синуситом в сочетании с диплопией или без нее, экзофтальмом и проптозом. В связи с этим лимфомы полости носа и околоносовых пазух схожи с другими более распространенными доброкачественными заболеваниями, что приводит к увеличению времени постановки диагноза и до проведения соответствующего лечения [7].

Приводим клиническое наблюдение 63-летней женщины с первичной синоназальной ДВКЛ с распространением в полость левой орбиты, которой проведена противоопухолевая терапия по протоколу R-SD-EPOCH ± HDMTX (ритуксимаб, преднизолон, циклофосфамид; фракционированный режим введения этопозида, винкристина, доксорубицина; высокие дозы метотрексата).

Клинический случай

Пациентка, 63 лет, в июне 2023 г. поступила в отделение гематологии и химиотерапии Городской клинической больницы №52. В январе 2023 г. больная стала отмечать затруднение носового дыхания, в марте – развитие экзофтальма левого глаза.

По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в полости носа слева было выявлено объемное образование размером до 50 × 70 × 50 мм с распространением в левую верхнечелюстную пазуху, клетки решетчатого лабиринта и полость левой орбиты с воздействием в виде обтурации носовой полости и компримирования левой глазницы с формированием экзофтальма.

В целях верификации диагноза пациентке была выполнена биопсия образования полости носа. При иммуноморфологическом исследовании биоптата образования установлена экстранодальная синоназальная ДВКЛ, non-GCB-тип, с высокой пролиферативной активностью (рис. 1, 2).

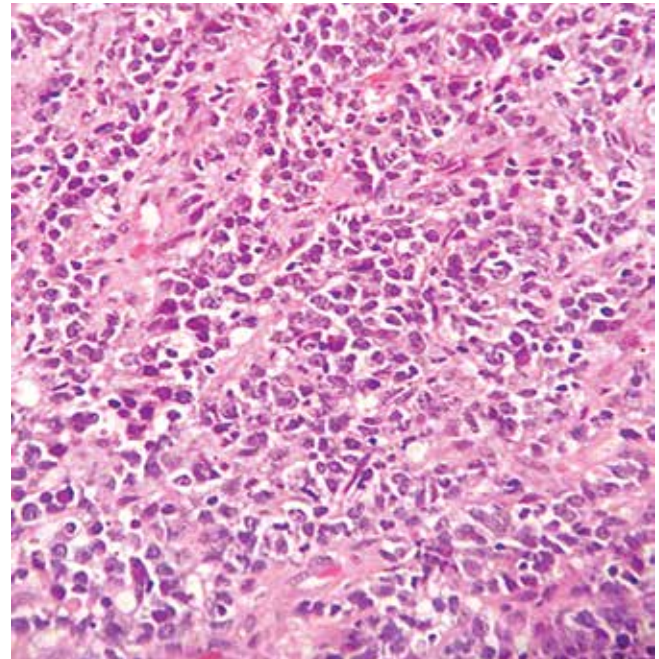


Рис. 1. Иммуноморфологическое исследование биоптата слизистой оболочки полости носа (окраска гематоксилином и эозином, ×400). Диффузный лимфоидный инфильтрат из атипичных крупных лимфоидных клеток

Fig. 1. Immunomorphological examination of a nasal mucosa biopsy sample (hematoxylin and eosin staining, ×400). Diffuse lymphoid infiltrate of atypical large lymphoid cells

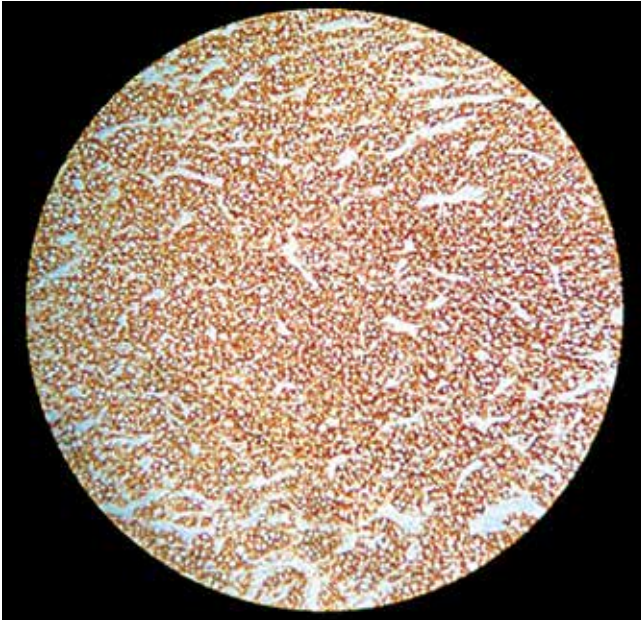


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование биоптата слизистой оболочки полости носа (иммуноферментный метод, $\times 400$). Экспрессия опухолевыми клетками CD20

Fig. 2. Immunohistochemical examination of a nasal mucosa biopsy sample (enzyme-linked immunosorbent method, $\times 400$). CD20 expression by tumor cells

В рамках инициального стадирования в дебюте заболевания выполнены позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с внутривенным контрастированием и односторонняя трепанобиопсия костного мозга. Данные ПЭТ/КТ: картина лимфопролиферативного заболевания (метаболически активное образование размером $83 \times 48 \times 44$ мм, SUV_{max} (стандартизированный уровень накопления) 29,65) с вовлечением полости носа, носоглотки, верхнечелюстной пазухи, клеток решетчатого лабиринта с распространением в полость глазницы (рис. 3). Поражение костного мозга по данным гистологического исследования не выявлено.

При физикальном осмотре умеренная отечность на месте опухолевого образования в проекции слезного мешка в левой параорбитальной области и выраженный экзофтальм (рис. 4). У пациентки отсутствовала коморбидная патология, однако отмечалось наличие В-симптомов (ночная потливость, снижение массы тела).

В соответствии с данными иммуноморфологического исследования, классификацией Ann Arbor в модификации Lugano, IPI (Международный прогностический индекс), CNS-IPI (шкала, отражающая риск развития

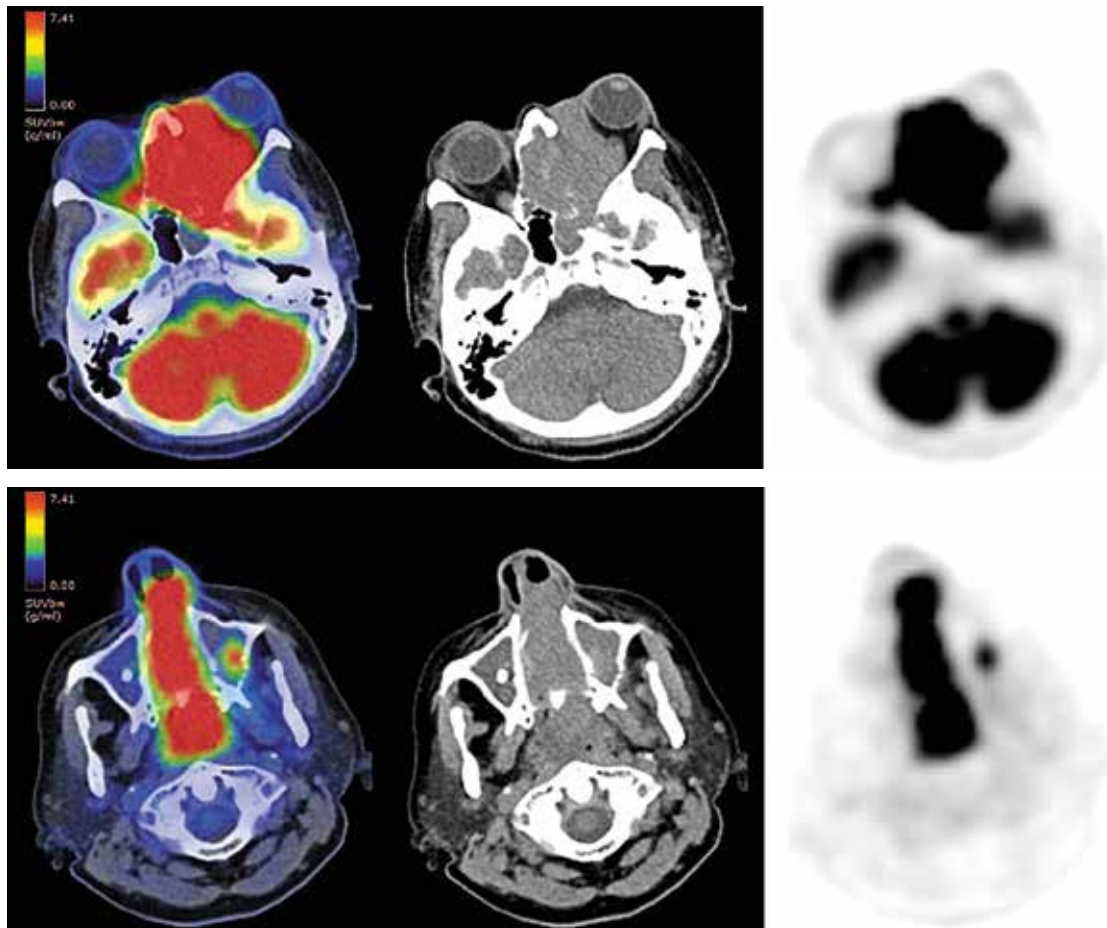


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, до лечения

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography before treatment



Рис. 4. Внешний вид пациентки при первичном осмотре. Отмечаются отечность на месте опухолевого образования в проекции слезного мешка в левой параорбитальной области и выраженный экзофтальм
Fig. 4. Patient appearance during the initial examination. There is swelling at the tumor site in the projection of the lacrimal sac in the left paraorbital region and pronounced exophthalmos

рецидива/прогрессирования с поражением центральной нервной системы) был установлен диагноз: первичная синоназальная ДБКЛ, non-GCB-тип, с массивным опухолевым поражением (bulky) полости носа, придаточных пазух носа, решетчатого лабиринта с распространением в полость левой орбиты, IV стадия, группа высокого риска по IPI и CNS-IPI.

При поступлении в гемограмме показатели периферической крови без клинически значимых изменений. В биохимическом анализе крови наблюдались высокая активность лактатдегидрогеназы, нормокалиемия, нормокальциемия, нормофосфатемия, нормоурикемия. Ликворограмма без изменений. Таким образом, у пациентки – ДБКЛ с признаками неблагоприятного прогноза.

С учетом большой опухолевой массы, высокого риска острого лизис-синдрома была инициирована циторедуктивная предфаза с последующим началом индукционного цикла R-SD-EPOCH ± HDMTX (пациентка подписала информированное согласие; протокол одобрен локальным этическим комитетом Городской клинической больницы № 52) на фоне стандартной сопроводительной терапии и контролем лабораторных маркеров острого лизис-синдрома. С учетом высокого риска по CNS-IPI и локализации поражения пациентке проводилась системная инфузия метотрексата в высоких дозах (3 г/м², непрерывная 12-часовая внутривенная инфузия) на 16-й день 2-го цикла

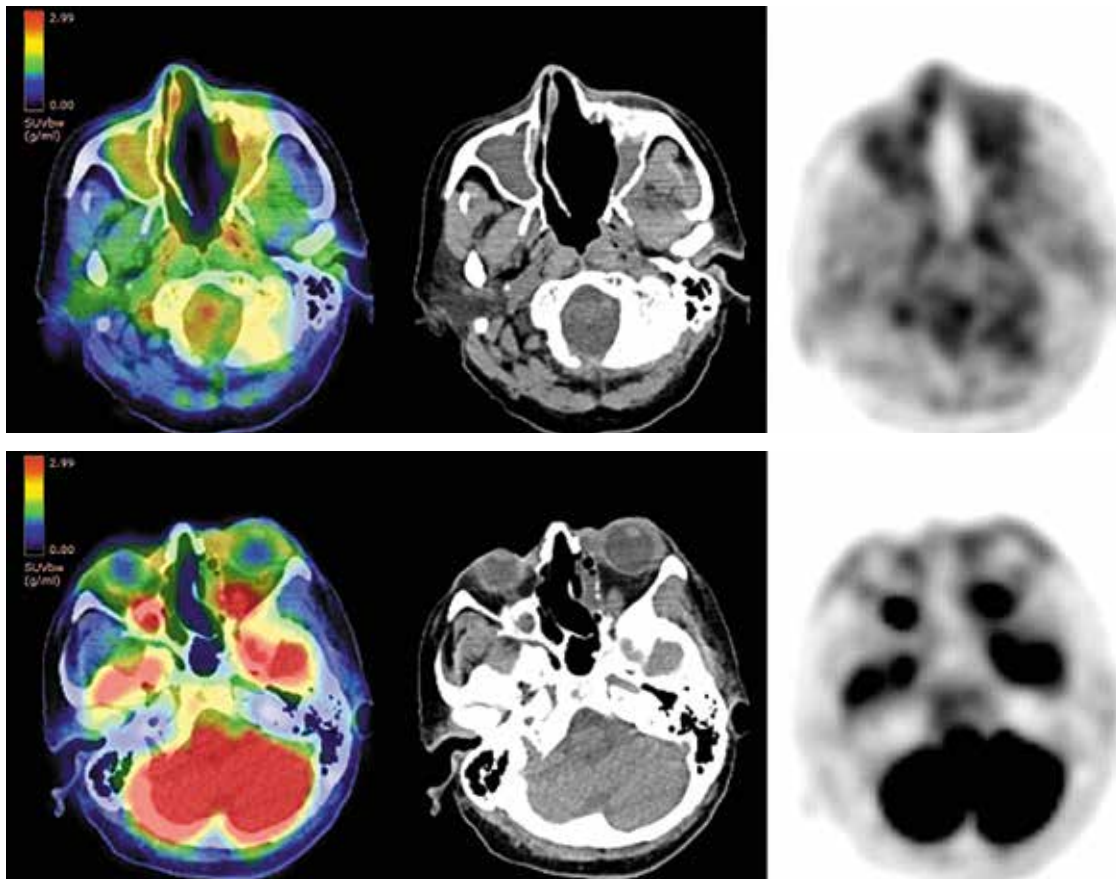


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 2 циклов лечения
Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography after 2 treatment cycles

Обзор литературы по экзофтальму, вызванному гематологическими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух
Literature review on exophthalmos caused by hematological diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses

Автор, источник Author, reference	Возраст пациента, лет Patient age, years	Пол Gender	Первичная локализация Primary localization	Другие структуры поражения Other lesions	Тип опухоли Tumor type	Сторона экзофтальма Side of exophthalmos	Режим терапии Therapy	Исход Outcome
J. Suzuki и соавт., 2018 [8] J. Suzuki et al., 2018 [8]	39	Мужской Male	Решетчатая пазуха Ethmoid sinus	Левая верхнечелюстная пазуха, орбита Left maxillary sinus, orbit	Миелоидная саркома Myeloid sarcoma	Слева Left	Даунорубицин, цитарабин, лучевая терапия Daunorubicin, cytarabine, radiation therapy	Ремиссия Remission
D. Dalmia и соавт., 2017 [9] D. Dalmia et al., 2017 [9]	50	Мужской Male	Полость носа слева Left nasal cavity	Орбита слева, носовая полость справа Left orbit, right nasal cavity	ДВКЛ DLBCL	Слева Left	R-СНОР	Ремиссия Remission
J. Yang и соавт., 2014 [10] J. Yang et al., 2014 [10]	42	Женский Female	Решетчатая пазуха справа Right ethmoid sinus	Полость носа справа, орбита Right nasal cavity, orbit	ДВКЛ DLBCL	Справа Right	Метотрексат, цитарабин, ифосфамид, винкристин, циклофосфамид, лучевая терапия Methotrexate, cytarabine, ifosfamide, vincristine, cyclophosphamide, radiation therapy	Ремиссия Remission
К. Laveaux и соавт., 2010 [11] K. Laveaux et al., 2010 [11]	48	Женский Female	Полость носа, решетчатая пазуха Nasal cavity, ethmoid sinus	Орбита, левый зритель- ный нерв Orbit, left optic nerve	НТЛV-1 T-клеточ- ная лимфома HTLV-1 T-cell lymphoma	Билате- рально Bilaterally	R-ЕРОСН	Ремиссия Remission
С. S. Chen и соавт., 2008 [12] C. S. Chen et al., 2008 [12]	53	Мужской Male	Решетчатая, клиновидная, лобная пазухи Ethmoid, sphenoid, frontal sinuses	Орбита справа Right orbit	НК/Т-клеточная лимфома NK/T-cell lymphoma	Справа Right	Цитарабин, доксорубицин, винкристин Cytarabine, doxorubicin, vincristine	Летальный исход Death
В. Н. Chang и соавт., 2004 [13] B. H. Chang et al., 2004 [13]	24	Мужской Male	Верхнечелюстная пазуха справа Right maxillary sinus	Орбита справа Right orbit	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Справа Right	Винкристин, даунорубицин, этопозид, цитарабин, идарубицин, митоксантрон Vincristine, 6-mercaptopurine, etoposide, daunorubicin, cytarabine, idarubicin, mitoxantrone	Летальный исход Death

Примечание. ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; R-СНОР – ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон, винкристин; R-ЕРОСН – ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин.
Note. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; R-СНОР – rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin.

в рамках профилактики поражения центральной нервной системы. Первичная профилактика развития фебрильной нейтропении проводилась путем стимуляции гранулоцитопоза. После 2 циклов выполнено промежуточное рестадирование по данным ПЭТ/КТ: констатирован полный метаболический ответ (3 балла по шкале Deauville) (рис. 5). Противоопухолевую терапию пациентка переносила удовлетворительно, проявлений тяжелой гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется суммарно 6 индукционных циклов.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение синоназальной ДВКЛ является уникальным, поскольку первичное лимфомное поражение синоназального тракта – крайне редкая экстранодальная локализация. По данным литературы, наиболее распространенным экстранодальным поражением при лимфомах в области головы и шеи является лимфатическое глоточное кольцо (кольцо Пирогова–Вальдейера) [14]. К преобладающим иммуноморфологическим вариантам НХЛ, поражающим синоназальный тракт, относят ДВКЛ и экстранодальную НК/Т-клеточную лимфому [15]. Следует отметить, что при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме чаще вовлекается полость носа, в то время как при ДВКЛ поражаются околоносовые пазухи [16]. В представленном нами случае преобладает в основном поражение околоносовых пазух (верхнечелюстная и основная пазухи слева).

Средний возраст установления синоназальной НХЛ варьирует от 45 до 75 лет [17]. В приведенном нами клиническом случае диагноз верифицирован в возрасте 63 лет. Ранняя диагностика первичной синоназальной НХЛ крайне затруднена, поскольку поражения, возникшие в этой области и распространяющиеся на околоносовые пазухи или в носовую полость, наиболее часто на ранней стадии заболевания являются бессимптомными [15].

Важно обратить внимание на то, что вторичное вовлечение орбиты изначально может привести к офтальмологу, поскольку по мере прогрессирования поражения глазницы в первую очередь могут беспокоить проявления, связанные с глазницей или периорбитальными структурами [18]. В описанном нами случае у пациентки вторично вовлечена левая орбита. В таблице представлен обзор литературы, посвященной экзофтальму при синоназальных миелоидных и лимфоидных образованиях.



Рис. 6. Внешний вид пациентки после противоопухолевой терапии. Регресс экзофтальма, восстановление носового дыхания
Fig. 6. Patient appearance after antitumor therapy. Regression of exophthalmos, restoration of nasal breathing

На фоне проводимой высокодозной иммунохимиотерапии у пациентки была отмечена достаточно быстрая редукция лимфоидной опухоли, что привело к полному регрессу экзофтальма и восстановлению носового дыхания (рис. 6), что свидетельствует о высокой эффективности данного режима терапии при приемлемом профиле токсичности.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует крайне редкую экстранодальную локализацию ДВКЛ. Для ранней диагностики заболевания ключевым остается междисциплинарный подход. При обнаружении агрессивного мягкотканного образования в полости носа и околоносовых пазухах у пациента рекомендуется включать НХЛ в дифференциально-диагностический ряд. Исследуемый режим R-SD-EPOCH ± HDMTX показал свою эффективность при ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза.

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

- Chiu B.C., Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* 2015;165:1–25. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4_1
- Evans L.S., Hancock B.W. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362(9378):139–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13868-8
- Peng K.A., Kita A.E., Suh J.D. et al. Sinonasal lymphoma: case series and review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4(8):670–4. DOI: 10.1002/alf.21337
- Vidal R.W., Devaney K., Rinaldo A. et al. Sinonasal malignant lymphomas: a distinct clinicopathological category. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(4):411–9. DOI: 10.1177/000348949910800417
- Perry A.M., Diebold J., Nathwani B.N. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica* 2016;101(10):1244–50. DOI: 10.3324/haematol.2016.148809
- Yang L., Cui Y., Du X., Tan B. Diffuse large B-cell lymphoma of the frontal sinus: a case report. *Ear Nose Throat J* 2022;1455613221101089. DOI: 10.1177/01455613221101089.
- Khan N.R., Lakičević G., Callihan T.R. et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the frontal sinus presenting as a pott puffy tumor: case report. *J Neurol Surg Rep* 2015;76(1):e23–7. DOI: 10.1055/s-0034-1543996
- Suzuki J., Harazaki Y., Morita S. et al. Myeloid sarcoma of the paranasal sinuses in a patient with acute myeloid leukemia. *Tohoku J Exp Med* 2018;246(2):141–6. DOI: 10.1620/tjem.246.141
- Dalmia D., Behera S.K., Bhatia J.S.S. Non-Hodgkin lymphoma of sinuses and nasal cavity: case series of two. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2017;3:737–41. DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20173059
- Yang J., Wen L., Jin C., Liu Y. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the ethmoid sinus: a case report. *Ear Nose Throat J* 2014;93(8):8–10. DOI: 10.1177/014556131409300819
- Laveaux K., Axiotis C.A., Durkin H., Braverman A.S. Localized nasal cavity, sinus, and massive bilateral orbital involvement by human T cell leukemia virus 1 adult T cell lymphoma, with epidermal hypertrophy due to mite infestation. *Rare Tumors* 2010;2(4):e59. DOI: 10.4081/rt.2010.e59
- Chen C.S., Miller N.R., Lane A., Eberhart C. Third cranial nerve palsy caused by intracranial extension of a sinoorbital natural killer T-cell lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2008;28(1):31–5. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3181674228
- Chang B.H., Chen Y.L., Lee T.J. et al. Paranasal sinus involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Chang Gung Med J* 2004;27(12):924–9.
- Salpala D., Comănescu M.V., Anghelina F. et al. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. *Rom J Morphol Embryol* 2012;53(4):1057–60.
- Huang Y., Jia B., Jiang S. et al. Different clinical characteristics and treatment strategies for patients with localized sinonasal diffuse large B cell lymphoma and extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):7. DOI: 10.1186/s13045-016-0368-9
- Hatta C., Ogasawara H., Okita J. et al. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract – treatment outcome for 53 patients according to REAL classification. *Auris Nasus Larynx* 2001;28(1):55–60. DOI: 10.1016/s0385-8146(00)00094-8
- Quraishi M.S., Bessell E.M., Clark D. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2000;110(9):1489–92. DOI: 10.1097/00005537-200009000-00015
- Venugopal M., Sagesh M. Proptosis: the ENT surgeon's perspective. *Indian J Otolaryngol* 2013;65(Suppl 2):247–50. DOI: 10.1007/s12070-011-0367-7

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;
 О.Л. Кочнева, Д.В. Лебедев, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, М.М. Берегов, Э.А. Маматтурдиев: сбор и обработка данных;
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна статьи, окончательное одобрение рукописи;
 Ю.Ю. Поляков, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
 Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Б. Макешова: окончательное одобрение рукописи;
 И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: административная поддержка, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
 O.L. Kochneva, D.V. Lebedev, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, M.M. Beregov, E.A. Mamatturdiyev: data collection and processing;
 E.N. Misyurina: concept and design development, final article approval;
 Yu.Yu. Polyakov, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova: data collection and processing, data analysis and interpretation;
 E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.B. Makeshova: final article approval;
 I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: administrative support, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
М.М. Берегов / M.M. Beregov: <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>
Э.А. Маматтурдиев / E.A. Mamatturdiev: <https://orcid.org/0009-0008-2364-2475>
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».
Funding. The work was carried out with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on the mutational profile as a new strategy for increasing efficacy of first-line therapy”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай

Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, О.В. Полякова, В.В. Самохвалова, А.В. Баюров, Г.В. Клиточенко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контакты: Наталья Владимировна Малюжинская maluzginskaia@yandex.ru

Синдром Ниймеген – редкая моногенная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание проявляется врожденными аномалиями развития и микроцефалией, первичным иммунодефицитом, частыми рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. В медицинской литературе описано 150 случаев синдрома, патология чаще встречается среди славянского населения. Синдром Ниймеген относится к группе заболеваний с хромосомной нестабильностью. Патогенетическая особенность синдрома – врожденный иммунодефицит гуморального (В-лимфоцитов) и клеточного (Т-лимфоцитов) звеньев. У 40 % детей с синдромом Ниймеген диагностируются злокачественные новообразования. Чаще поражается лимфоидная ткань (неходжкинские лимфомы В- и Т-клеточные, острые лимфобластные лейкозы), возможно развитие солидных неоплазий. Для постановки диагноза синдрома Ниймеген, кроме оценки клинического статуса больного, необходимо проведение расширенного иммунологического обследования с определением уровней иммуноглобулинов А, М, G и молекулярно-генетических исследований.

В статье представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения синдрома Ниймеген в детском возрасте.

Ключевые слова: синдром Ниймеген, микроцефалия, первичный иммунодефицит, иммуноглобулин, злокачественное новообразование

Для цитирования: Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. и др. Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай. Онкогематология 2024;19(2):83–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Nijmegen syndrome in childhood: a clinical case

N. V. Malyuzhinskaya, M. A. Morgunova, I. V. Petrova, O. V. Polyakova, V. V. Samokhvalova, A. V. Bayurov, G. V. Klitochenko

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Contacts: Natalya Vladimirovna Malyuzhinskaya maluzginskaia@yandex.ru

Nijmegen syndrome is a rare monogenic pathology with an autosomal recessive type of inheritance. The disease is manifested by congenital developmental anomalies and microcephaly, primary immunodeficiency, frequent recurrent viral and bacterial infections, retardation in physical and neuropsychic development. In the medical literature, 150 cases of the syndrome are described; pathology occurs more often among the Slavic population. Nijmegen syndrome belongs to a group of diseases with chromosomal instability. The pathogenetic feature of the syndrome is congenital immunodeficiency of the humoral (B-lymphocytes) and cellular (T-lymphocytes) components. According to statistics, 40 % of children with Nijmegen syndrome are diagnosed with malignant neoplasms. Lymphoid tissue is more often affected (non-Hodgkin's B and T-cell lymphomas, acute lymphoblastic leukemia), and the development of solid neoplasia is also possible. To diagnose Nijmegen syndrome, in addition to assessing the patient clinical status, it is necessary to conduct an extended immunological examination with the determination of immunoglobulins A, M, G and molecular genetic studies.

The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of Nijmegen syndrome in childhood.

Keywords: Nijmegen syndrome, microcephaly, primary immunodeficiency, immunoglobulin, malignant neoplasm

For citation: Malyuzhinskaya N. V., Morgunova M. A., Petrova I. V. et al. Nijmegen syndrome in childhood: a clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):83–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Введение

Синдром Ниймеген — редкая моногенная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание проявляется врожденными аномалиями развития и микроцефалией, первичным иммунодефицитом, частыми рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. Синдром вызван мутациями гена *NBN*, который участвует в восстановлении ДНК. Название синдрома дано в честь голландского города, в котором в 1981 г. впервые было описано заболевание. Мутации в гене *NBN* картированы в 1998 г.

Патогенетической особенностью синдрома является врожденный иммунодефицит гуморального (В-лимфоцитов) и клеточного (Т-лимфоцитов) звеньев [1–3]. Синдром Ниймеген относится к группе заболеваний с хромосомной нестабильностью. Показано, что у большинства пациентов имеется гомозиготная делеция 5 пар оснований в гене нибрина (*NBN*) (с.657_661del5, р.К219fsX19). Наиболее часто данная патология наблюдается в европейских популяциях европеоидной расы, особенно славянского происхождения [4]. По статистике, у 40 % детей с выявленным синдромом Ниймеген диагностируются различные формы злокачественных новообразований. Наиболее часто поражается лимфоидная ткань с развитием таких вариантов патологии, как неходжкинские лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, значительно реже обнаруживаются солидные неоплазии [5].

Для лечения данного синдрома назначается регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (Ig), что связано с дефицитом IgG. На фоне лечения необходимо поддерживать уровень IgG в сыворотке крови >5,0 г/л (по меньшей мере 4–6 г/л). Использование Ig для подкожного введения считается эффективным, удобным и хорошо переносимым методом, который значительно улучшает качество жизни. В настоящее время не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с данной генетической патологией. Специализированные центры рекомендуют использовать редуцированные протоколы полихимиотерапии и избегать облучения [6].

В детском онкологическом отделении Волгоградского областного онкологического диспансера с 1990 по 2022 г. были пролечены 5847 детей со злокачественными новообразованиями в возрасте от 0 до 17 лет. Синдром Ниймеген был диагностирован в 2 случаях: у девочки 12 лет с неходжкинской В-клеточной лимфомой и у девочки 15 лет с подозрением на злокачественное новообразование легких (далее представлено описание данного случая).

Клинический случай

Больная К. в возрасте 14 лет была госпитализирована в детское онкологическое отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера с подозрением на неходжкинскую лимфому.

Анамнез жизни. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с задержкой развития плода с 17 нед; от самостоятельных первых родов в 42 нед. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса при рождении 3100 г. С рождения отмечалась микроцефалия. Из роддома девочка была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом внутриутробной инфекции, по поводу чего получала антибактериальную терапию. Профилактические прививки проводились согласно календарному плану.

Наследственность: родители здоровы. У тети (по материнской линии) родился доношенный маловесный незрелый мальчик, который умер в возрасте 5 дней. Беременность протекала на фоне обострения неуточненного заболевания почек. Младший ребенок в этой семье здоров.

Анамнез заболевания. С 2 лет у пациентки отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты, отиты, синуситы, протекающие с повышением температуры тела до фебрильных значений в течение 3–5 дней. В 4 года пациентка перенесла ветряную оспу тяжелого течения. В дальнейшем отмечались рецидивирующая герпетическая инфекция (орофациальный, генитальный, опоясывающий герпес), хронический риносинусит, частые бронхиты, пневмонии, флегмона пальцев кисти и стопы. Лечение пациентка получала амбулаторно противовирусными и антибактериальными препаратами. С раннего возраста состоит на учете у психиатра в связи с отставанием в психическом развитии, ежегодно получает терапию нейротрофическими и вазоактивными препаратами.

В возрасте 14 лет по поводу отсутствия признаков полового развития и вторичных половых признаков в консультативно-диагностической поликлинике девочка была обследована у дерматолога, проктолога, гастроэнтеролога, гинеколога, генетика. В результате комплексного обследования выявлена агенезия матки и придатков матки. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца обнаружена ложная хорда левого желудочка. В ходе консультации детского эндокринолога заподозрен гипергонадотропный гипогонадизм, рекомендована консультация генетика.

По результатам генетического обследования описан кариотип 46XX, d4p(10)(q21q25)(10) 46,XX. В 70 % метафаз выявлена нестабильность с преобладающим клоном дупликации длинного плеча с комплексными перестройками. Установлен предварительный диагноз нарушения обмена аминокислот. Заключение по результатам комплексного обследования: синдром хромосомной нестабильности; микроцефалия, умственная отсталость; задержка полового развития.

При обследовании у аллерголога-иммунолога у пациентки обнаружена гипогаммаглобулинемия IgG: IgA 0,73 г/л (норма 0,7–4,0 г/л), IgG 2,46 г/л (норма 7,0–16,0 г/л), IgM 1,3 г/л (норма 0,2–2,8 г/л). В связи с выявленным снижением гуморального иммунного ответа, а также с лимфо- и лейкопенией возникла необходимость исключения неходжкинской лимфомы. В ходе обследования у генетика у пациентки был заподозрен

синдром Ниймеген. На основании этого предположения проведена телемедицинская консультация в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, по результатам которой сделано заключение о том, что у ребенка высоковероятен диагноз: первичный иммунодефицит, синдром Ниймеген.

Пациентке рекомендованы молекулярно-генетическое исследование (определение мутации в гене *NBN*), терапия внутривенным Ig в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в 4 нед пожизненно, постоянный прием азитромицина 10 мг/кг/сут 3 дня в неделю, при развитии инфекционных заболеваний антибиотики широкого спектра действия парентерально. Рекомендовано регулярное обследование: общий и биохимический анализы крови; определение цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции, вируса Эпштейна–Барр в крови, уровня сывороточных Ig 1 раз в месяц; УЗИ органов брюшной полости, почек, периферических лимфатических узлов, консультация онкогематолога.

При поступлении в детское онкологическое отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера для очередного введения Ig (возраст 15 лет) пациентка предъявляла жалобы на частые пневмонии и вирусные заболевания, отсутствие признаков полового развития, вторичных половых признаков, отмечались дефицит массы тела, отставание в физическом и психическом развитии, микроцефалия.

При осмотре общее состояние ребенка относительно удовлетворительное. Отмечается микроцефалия с «птичьими» чертами лица (скошенный лоб, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазия нижней челюсти). Физическое развитие микросоматическое, дисгармоничное, выявлены отставание в росте и отсутствие вторичных половых признаков. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. На коже одиночные пятна цвета «кофе с молоком». Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови: уровень гемоглобина 129 г/л, количество эритроцитов 5 млн/мкл, средний объем эритроцита 75,7, среднее содержание гемоглобина в эритроците 25,7, содержание лейкоцитов 4,0 тыс/мкл, нейтрофилов сегментоядерных 57 %, моноцитов 4 %, лимфоцитов 38 %, эозинофилов 1 %, количество тромбоцитов 154 тыс/мкл, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: уровень щелочной фосфатазы 319,8 Ед/л, активность аланинаминотрансферазы 12,3 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 18,3 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы 9,1 Ед/л, лактатдегидрогеназы 197,4 Ед/л, уровень общего билирубина 6,7 мкмоль/л, креатинина 51,2 мкмоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, IgA 0,6 г/л, IgG 2,23 г/л, IgM 1,37 г/л.

Результат исследования коагулограммы: протромбиновый индекс 89,5 %, тромбиновое время 17,3 с, час-

точно активированное тромбиновое время 40 с, концентрация фибриногена 2,1 г/л.

При УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. При УЗИ органов малого таза определяется агенезия матки и придатков.

В ходе госпитализации пациентке проведено лечение внутривенным Ig (сигардис) в дозе 0,5 г/кг/сут (15 г) внутривенно дважды. Осложнений, ассоциированных с введением препарата, не зарегистрировано.

Пациентка была направлена в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где значимых отклонений результатов лабораторного обследования не выявлено. Иммунологическое обследование показало выраженное снижение уровня TREC (*T-cell Receptor Excision Circle*) (до 61) и отсутствие KREC (*Kappa-deleting Recombination Excision Circle*).

В связи с частыми рецидивирующими пневмониями и бронхитами с диагностической целью была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Выявлены округлые участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» в S4 и наддиафрагмальных отделах S9 левого легкого, без четких контуров, а также немногочисленные узелки по междолевой плевре с обеих сторон. Возникла необходимость дифференциального диагноза между вирусным поражением и интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких.

Для точного определения диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения пациентке в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева была проведена торакоскопическая биопсия легкого. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа значимых патогенов, в том числе вирусов, не выявлено. Гистологически описаны фрагменты легкого, в которых альвеолярные перегородки утолщены за счет лимфоцитарной инфильтрации, представленной преимущественно CD3⁺-Т-лимфоцитами с коэкспрессией CD4 (в большей части) и CD8. Также отмечалась слабая инфильтрация CD20⁺-В-лимфоцитами, которые формировали мелкие скопления на отдельных участках. Выявлены экспрессия CD68 в немногочисленных альвеолярных макрофагах и небольшое количество CD38⁺-клеток. Реакция с CD56 отрицательная. Было сделано заключение в пользу диагноза интерстициальной пневмонии.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены 2 очага в аденогипофизе, охарактеризованные как микроаденомы. По результатам исследования ребенок был консультирован нейрохирургом. Показаний к нейрохирургическому вмешательству нет, рекомендовано проведение МРТ с контрастным усилением в динамике через 6 мес.

В период госпитализации в отделении ребенок консультирован эндокринологом, гинекологом в связи с задержкой полового развития (первичная аменорея), даны рекомендации по лечению.

В результате выставлен диагноз: первичный иммунодефицит — синдром Ниймеген (мутация в гене *NBN*, делеция с.657_661del, p.Lys219AsnfsTer16 в гомозиготном

состоянии). Осложнение: интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких; дыхательная недостаточность 0 степени; гипергонадотропный гипогонадизм, первичная аменорея; микроаденомы гипофиза; арахноидальная киста левой теменной области; гиперпролактинемия; отставание в психическом развитии; белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Сопутствующий диагноз: хронический ринит.

С учетом клинических особенностей основного заболевания (синдрома Ниймеген), связанного с ним крайне высокого риска развития онкологических заболеваний (лимфомы, лейкоза, солидных опухолей различной локализации) пациентке рекомендованы наблюдение онкогематолога по месту жительства и проведение скрининговых исследований (УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, почек каждые 3 мес, МРТ головного мозга через 6 мес, общий анализ крови 1 раз в месяц). Рекомендована регулярная заместительная терапия внутривенными Ig в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в 4 нед с поддержанием обязательного посттрансфузионного уровня IgG более 7 г/л. Также рекомендован постоянный прием азитромицина 375 мг/сут 3 раза в неделю и холекальциферола 1000 МЕ/сут постоянно.

В возрасте 16 лет в связи с ухудшением состояния пациентка была повторно госпитализирована в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Проведена биопсия правого легкого, по данным которой выявлены признаки интерстициальной пневмонии. В ходе консилиума было сделано заключение, что единственным куративным вариантом терапии данного заболевания является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Были проведены подробные разъяснительные беседы с матерью о пользе и потенци-

альных рисках трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рассказано о прогнозах течения основного заболевания (вплоть до летального исхода) в случае отказа от нее. Мать приняла решение об отказе от проведения трансплантации.

В настоящее время пациентке 16 лет. Сохраняются отставание в нервно-психическом, физическом и половом развитии, отсутствие вторичных половых признаков. Пациентка регулярно получает заместительную терапию внутривенным Ig, последние 4 мес — Ig человека нормальный (кутавиг) в дозе 0,5 г/кг/мес — 16 г/мес, 4 г/нед подкожно в 2 точки по 2 г в течение 1 ч; азитромицин 375 мг/сут 3 раза в неделю.

На фоне проводимого лечения трижды отмечался рецидив орофациального герпеса (проводилось амбулаторное лечение ацикловиром перорально), однократно возникла острая инфекция верхних дыхательных путей, протекавшая с фебрильной температурой в течение 1 дня, заложенностью носа. Регулярно проводится контроль концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Результат последнего обследования: IgA 0,54 г/л, IgG 8,45 г/л, IgM 1,26 г/л.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических заболеваний. Врожденные аномалии развития, микроцефалия, рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, протекающие с осложнениями, должны вызывать настороженность у педиатров относительно возможности наличия у ребенка какого-либо генетического заболевания, в частности синдрома Ниймеген [7, 8].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. и др. Злокачественные новообразования детского возраста: учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2022. С. 11–15. Maluzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. et al. Malignant neoplasms of childhood: a textbook. Volgograd: VolgSMU, 2022. Pp. 11–15. (In Russ.).
2. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Витина Т.М. и др. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний у детей: учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2022. 88 с. Maluzhinskaya N.V., Petrova I.V., Vitina T.M. et al. Specific prevention of infectious diseases in children: textbook. Volgograd: VolgSMU, 2022. 88 p. (In Russ.).
3. Каган М.Ю., Шулакова Н.С., Гумирова Р.А. и др. Синдром Ниймеген (клиническое наблюдение). Педиатрическая фармакология 2012;9(3):102–5. Kagan M.Yu., Shulakova N.S., Gumirova R.A. et al. Nijmegen syndrome (clinical case). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2012;9(3):102–5. (In Russ.).
4. Sharapova S.O., Fedorova A.S., Mareika Y. et al. Geographical distribution, incidence, malignancies, and outcome of 136 eastern slavic patients with Nijmegen breakage syndrome and NBN founder variant C.657_661DEL5. *Front Immunol* 2020;11:602482. DOI: 10.3389/fimmu.2020.602482
5. Matsumoto Y., Miyamoto T., Sakamoto H. et al. Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. *DNA Repair* 2011;10(3):314–21. DOI: 10.1016/j.dnarep.2010.12.002
6. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. *Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow*, 2014. (In Russ.).
7. Warcoin M., Lespinasse J., Despouy G. et al. Fertility defects revealing germline biallelic nonsense NBN mutations. *Hum Mutat* 2009;30(3):424–30. DOI: 10.1002/humu.20904
8. Lamarche B.J., Orazio N.I., Weitzman M.D. The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. *FEBS Lett* 2010;584(17):3682–95. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.07.029

Вклад авторов

Н.В. Малюжинская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

М.А. Моргунова, И.В. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

О.В. Полякова, В.В. Самохвалова: анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

А.В. Баюров: получение данных для анализа, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Г.В. Клиточенко: написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' contributions

N.V. Malyuzhinskaya: concept and design development, article writing, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

M.A. Morgunova, I.V. Petrova: review of publications on the article topic, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

O.V. Polyakova, V.V. Samokhvalova: analysis of the data obtained, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

A.V. Bayurov: obtaining data for analysis, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

G.V. Klitochenko: article writing and editing, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Малюжинская / N.V. Malyuzhinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

М.А. Моргунова / M.A. Morgunova: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6839>

И.В. Петрова / I.V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4980>

О.В. Полякова / O.V. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

В.В. Самохвалова / V.V. Samokhvalova: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9766>

А.В. Баюров / A.V. Bayurov: <https://orcid.org/0000-0003-2521-2395>

Г.В. Клиточенко / G.V. Klitochenko: <https://orcid.org/0000-0001-9341-2298>

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития

М.В. Макарова^{1,2}, М.В. Немцова^{1,3,4}, Д.А. Чекини⁵, Д.К. Черневский^{1,6}, О.В. Сагайдак^{1,7}, Е.В. Косова¹, А.А. Криницына¹, М.С. Беленикин¹, П.А. Зейналова⁵

¹ООО «Эвоген»; Россия, 115191 Москва, 4-й Рошинский пр-д, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; Россия, 121359 Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Контакты: Мария Владимировна Макарова makarova@evogenlab.ru

С появлением современных высокопроизводительных методов ДНК-диагностики появилась возможность изучения наследственной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям. Идентифицированы герминальные варианты (мутации) генов *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *ANKRD26*, *DDX41*, *FANCL*- (анемия Фанкони) и др., ассоциированные с развитием наследственных гемобластозов. Своевременная диагностика таких заболеваний позволит провести медико-генетическое консультирование и тестирование родственников пациента I–II степеней родства для выявления или исключения риска развития заболевания, подобрать донора пациенту (использовать в качестве донора родственника-носителя мутации нежелательно), персонализированно выбрать схемы химиотерапии (например, у пациентов с анемией Фанкони может наблюдаться повышенная чувствительность к химиотерапии). Цель данного обзора – представить современный взгляд на генетическую предрасположенность к развитию гемобластозов.

Ключевые слова: наследственный опухолевый синдром, гемобластозы, высокопроизводительное секвенирование

Для цитирования: Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А. и др. Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития. Онкогематология 2024;19(2): 88–100. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

Hereditary predisposition syndromes to myeloid neoplasms: diseases, genes and mechanisms of development

M. V. Makarova^{1,2}, M. V. Nemtsova^{1,3,4}, D. A. Chekini⁵, D. K. Chernevskiy^{1,6}, O. V. Sagaydak^{1,7}, E. V. Kosova¹, A. A. Krinitsyna¹, M. S. Belenikin¹, P. A. Zeynalova⁵

¹EVOKEN; Build 1, 20 4th Roshchinsky Proezd, Moscow 115191, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., 117997 Moscow, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁶Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina and Pozharskogo Ploshchad', Nizhny Novgorod 603005, Russia;

⁷National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E. I. Chazov; Ministry of Health of Russia; 15A Academician Chazova St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Maria Vladimirovna Makarova makarova@evogenlab.ru

With the development of modern next generation sequencing based DNA diagnostic methods, it has become possible to study hereditary predisposition to oncohematological diseases. Germline variants (mutations) of *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *ANKRD26*, *DDX41*, *FANCL* (Fanconi anemia), etc. genes, associated with the development of hereditary hematological malignancies, have been identified. Timely diagnosis of such diseases will allow for medical genetic counseling and testing of the patient's relatives to identify or exclude the risk of developing the disease, select a donor for the patient (it is undesirable to use a mutation carrier relative as a donor), and personalize the choice of chemotherapy regimens (for example, patients with Fanconi anemia may experience increased sensitivity to chemotherapy). The aim of this review is to present a modern view of the genetic predisposition to the development of hematological malignancies.

Keywords: hereditary cancer syndromes, hematological malignancies, next generation sequencing

For citation: Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chekini D.A. et al. Hereditary predisposition syndromes to myeloid neoplasms: diseases, genes and mechanisms of development. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):88–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

Введение

Концепция генетической предрасположенности предполагает существование повышенного риска развития патологии у человека по сравнению с общепопуляционным. Сегодня генетическая предрасположенность к наследственным онкологическим заболеваниям хорошо известна и описана, особенно в отношении солидных опухолей (рака молочной железы и яичников, колоректального рака и др.) [1]. Ранее считалось, что генетическая предрасположенность к гемобластомам встречается редко, однако за последнее десятилетие с связи с развитием молекулярных технологий и увеличением доступности генетического тестирования появились данные о выявлении герминальных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций) у 11–37 % пациентов с диагностированными гемобластомами [2]. Установлены генетические факторы, повышающие вероятность развития лейкозов, лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом у пациентов и их ближайших родственников [3].

Семейная кластеризация онкогематологических заболеваний впервые отмечена еще в середине прошлого века, но идентификация большого количества ассоциированных генов и вариантов стала возможной только с появлением технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), которая позволяет анализировать несколько десятков генов одновременно. Определение генетической предрасположенности у пациента с диагностированным гемобластомом может влиять на лечение самого пациента, а также на обследование его родственников. В случае выявления генетического риска у родственников пациента I–II степеней родства возможны динамичное обследование и диагностика заболевания на ранней стадии. В то же время генетическое тестирование может быть показано родственнику, если он рассматривается в качестве потенциального донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): при положительном результате (выявлена мутация, ассоциированная с генетической предрасположенностью к заболеванию) следует сделать выбор в пользу другого донора, в том числе неродственного [4].

Основные наследственные формы миелодиспластических заболеваний и ассоциированные с ними гены

Изучение генетической предрасположенности к гематологическим заболеваниям привело к тому, что в 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила гемобласты с наследственной предрасположенностью в классификацию миелодиспластических синдромов (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [5]. К генам, которые по классификации ВОЗ вовлечены в развитие наследственных форм МДС, относятся *CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *GATA2*. Недавно описаны случаи наследственных МДС, обусловленных мутациями генов *SAMD9*, *SAMD9L*, а также *BRCA1* и *MSH6*, которые более традиционно связаны с развитием солидных опухолей [6].

Примерно, 4–10 % детей и молодых людей с МДС или ОМЛ и 4 % взрослых с ОМЛ являются носителями наследственных мутаций в генах предрасположенности к злокачественным новообразованиям [7].

Клинически наследственные гемобласты можно условно разделить на следующие категории [8]:

- миелоидные новообразования с наследственной предрасположенностью, не имеющие предшествующего заболевания или органной дисфункции (гены *CEBPA*, *DDX41*);
- миелоидные новообразования с наследственной предрасположенностью, имеющие ранее существовавшие нарушения тромбоцитов (гены *RUNX1*, *ANKRD26*);
- миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью, имеющие дисфункцию других органов (*GATA2*, анемия Фанкони (АФ), синдромы коротких теломер и др.);
- «классические» наследственные опухолевые синдромы, включающие гематологические злокачественные новообразования в дополнение к солидным опухолям (ген *TP53*).

Существование наследственной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям можно предположить у пациента при наличии следующих характеристик:

- развитие МДС в молодом возрасте (до 50 лет), при этом не у всех пациентов имеется соответствующий семейный анамнез;
- пациент имеет клинические или патологические признаки синдрома недостаточности костного мозга, включая цитопению в анамнезе, даже если диагноз МДС поставлен в более позднем возрасте;
- пациент имеет семейный анамнез МДС, при котором острый лейкоз, апластическая анемия, необъяснимая цитопения или кровотечения выявлены у 2 или более родственников I или II степени родства;
- пациент имеет личный анамнез МДС в сочетании с первично-множественными злокачественными новообразованиями и/или наличием злокачественных новообразований любых локализаций, диагностированных в молодом возрасте, в семейном анамнезе;
- у пациента в результате молекулярно-генетического исследования выявлена герминальная мутация, ассоциированная с повышенным риском развития МДС/ОМЛ.
Гены, мутации которых ассоциированы с генетической предрасположенностью к МДС/ОМЛ, представлены в таблице.

Мутации генов, ассоциированные с наследственными формами миелодиспластических заболеваний [9]

Gene mutations associated with hereditary forms of myelodysplastic diseases [9]

Ген/локализация Gene/localization	Функция гена Gene function	Новообразования и гематологические нарушения Neoplasms and hematological disorders
<i>CEBPA</i> /19q13.11	Энхансер/фактор транскрипции Enhancer/transcription factor	ОМЛ AML
<i>DDX41</i> /5q35.3	Функция РНК-хеликазы RNA helicase function	МДС MDS
<i>RUNX1</i> /21q22.12	Кодирует фактор транскрипции, участвует в развитии всех типов гемопоэтических клеток Encodes a transcription factor, participates in the development of all hematopoietic cells types	Предрасположенность к тромбоцитопении, ОМЛ, МДС (OMIM 601626; 601399) Predisposition to thrombocytopenia, AML, MDS (OMIM 601626; 601399)
<i>ANKRD26</i> /10p12.1	Кодирует белок ANKRD26, имеющий 3 домена, один из которых (SbcC) участвует в процессах репарации ДНК Encodes the ANKRD26 protein, which has 3 domains, one of which (SbcC) is involved in DNA repair processes	Семейная тромбоцитопения (OMIM 188000), связанная с предрасположенностью к ОМЛ и МДС Familial thrombocytopenia (OMIM 188000) associated with predisposition to AML and MDS
<i>GATA2</i> /3q21.3	Факторы транскрипции с доменами типа «цинковые пальцы» (zinc finger) Transcription factors with zinc finger domains	Предрасположенность к ОМЛ (OMIM 601626) и МДС (OMIM 614286); первичный иммунодефицит, тип 21 (OMIM 614172) Predisposition to AML (OMIM 601626) and MDS (OMIM 614286); primary immunodeficiency type 21 (OMIM 614172)
<i>TERT</i> /5p15.33	Каталитическая субъединица теломеразы Telomerase catalytic subunit	Синдромы, связанные с укорочением теломерных последовательностей, с предрасположенностью к ОМЛ и МДС Syndromes associated with shortening of telomeric sequences with predisposition to AML and MDS
<i>TERC</i> /3q26.2	Компонент теломеразной РНК Telomerase RNA component	
<i>RTEL1</i> /20q13.33	ДНК-хеликаза (защита длины теломерных последовательностей от деградации) DNA helicase (protecting the length of telomeric sequences from degradation)	
<i>POT1</i> /7q31.22	Поддержание длины теломерных последовательностей Maintaining the length of telomeric sequences	
<i>FANCA</i> /16q24.3 <i>FANCB</i> /Xp22.31 <i>FANCC</i> /9q22.3 <i>FANCI</i> /6p21.3 <i>FANCF</i> /11p15 <i>FANCG</i> /9p13 <i>FANCI</i> /15q25–26 <i>FANCI</i> /17q22.3 <i>FANCL</i> /2p16.1 <i>FANCM</i> /14q21.3 <i>FANCN</i> / <i>PALB2</i> /16p12.2 <i>FANCS</i> / <i>BRCA1</i> /17q21.31 <i>FANCD1</i> / <i>BRCA2</i> /13q12.3	Репарация ДНК DNA repair	Анемия Фанкони Fanconi anemia

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; OMIM – база данных Online Mendelian Inheritance in Man (Менделеевское наследование у человека).

Note. AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; OMIM – database Online Mendelian Inheritance in Man.

Гены, ассоциированные с наследственной предрасположенностью к миелоидным новообразованиям без предшествующего заболевания или органной дисфункции (*CEBPA*, *DDX41*)

CEBPA

Связывающий ССААТ-энхансер белок альфа (ССААТ enhancer binding protein A, *CEBPA*) является фактором транскрипции, необходимым для дифференцировки гранулоцитов, и также играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы. Ген *CEBPA* расположен на хромосоме 19, кодируемый им белок содержит 2 трансактивирующих домена (TAD) на N-конце и область лейциновой застезки (bZIP) на C-конце. Мутации *CEBPA* являются одними из наиболее частых генетических нарушений у пациентов с ОМЛ. Хотя мутации *CEBPA* могут располагаться на всем протяжении гена, они обычно группируются в 2 основных «горячих точках»: N-концевые вставки/делеции со сдвигом рамки считывания и/или C-концевые делеции/инсерции без сдвига рамки считывания. Мутации на N-конце приводят к продукции укороченного белка p30, который оказывает доминирующий негативный эффект по сравнению с полноразмерным белком p42. Мутации на C-конце нарушают его димеризацию и связывание белка с ДНК [10]. К мутациям *CEBPA* относятся одиночные мутации, локализующиеся в одном конце (одиночная мутация *CEBPA*, *CEBPA*sm), и мутации, возникающие на N- и C-конце (двойные мутации *CEBPA*, *CEBPA*adm).

Частота мутаций *CEBPA* у пациентов с ОМЛ составляет примерно 7–20 %, при этом более высокая частота носительства данной мутации наблюдается в Азии по сравнению с европейскими странами. Частоты одиночных гетерозиготных мутаций *CEBPA*sm и двойных гомозиготных мутаций *CEBPA*adm у пациентов с ОМЛ из европеоидной популяции сходны, но в азиатских популяциях больше пациентов имеют двойные мутации *CEBPA*adm [11]. Расположение мутации в гене может иметь значение для пациента и определять некоторые клинические особенности развития ОМЛ, например более молодой возраст и более высокое число лейкоцитов на момент постановки диагноза. В недавнем ретроспективном исследовании, включившем 4708 взрослых пациентов с ОМЛ, показано, что пациенты с мутациями *CEBPA*adm и *CEBPA*sm, затрагивающими N-концевые домены трансактивации (*CEBPA*smTAD), C-концевую ДНК-связывающую или основную область лейциновой застезки-молнии bZIP (*CEBPA*mbZIP), имеют сходные профили генной экспрессии и клинические особенности, включая более молодой возраст и более высокий уровень лейкоцитов при постановке диагноза, а также большую выживаемость по сравнению с пациентами с мутациями *CEBPA*sm, поражающими трансактивирующий домен (*CEBPA*smTAD). Анализ показал, что более благоприятные клинические характеристики, показатели пол-

ной ремиссии и долгосрочной выживаемости характерны для пациентов с мутациями в bZIP независимо от того, одиночные они или двойные [12].

Семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* был обнаружен в 1978 г., сообщалось о 13 пациентах в 4 поколениях большой семьи, состоящей из 293 членов. После исследования генетических маркеров и кариотипов авторы предположили, что в семье существует наследственный генетический фактор, приводящий к развитию заболевания [13]. Через 30 лет в семье был поставлен диагноз ОМЛ с гетерозиготной делецией с.68delC в гене *CEBPA*. При исследовании мутаций в 25 % клонированных аллелей выявили дополнительную дупликацию 3 пар оснований (с.937_939dupAAG) на C-конце гена *CEBPA*, что подтверждает семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* [14].

При исследовании ОМЛ показано, что герминальные мутации *CEBPA* кластеризуются в пределах N-конца, а соматические мутации преимущественно нацелены на C-конец. Клинически семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* характеризуется более высокой частотой рецидивов (до 90 %), причем первые рецидивы появляются позже, чем в спорадических случаях, среднее время до первого рецидива составляет 27 (4–167) мес. Чувствительность к химиотерапии после рецидивов в семейных случаях выше, поэтому пациенты имеют лучший прогноз [15]. Кроме того, у пациентов с герминальной мутацией *CEBPA* отмечается более благоприятный отдаленный исход с 10-летней выживаемостью 67 % [16].

DDX41

DDX41 представляет собой рецептор, принадлежащий к семейству геликаз DEAD/H-box. Белок кодируется геном, состоящим из 17 экзонов, который расположен на хромосоме 5 (5q35.3) [17]. Белки DEAD-box имеют центр, состоящий из 2 основных доменов, участвующих в соединении белка с сайтами связывания РНК и гидролизе аденозинтрифосфата. *DDX41* принимает участие в сплайсинге прематричной РНК, экспорте матричной РНК (мРНК), регуляции транскрипции и трансляции и распада РНК, а также биогенеза рибосом [18]. Было предложено несколько механизмов для объяснения вклада мутаций *DDX41* в развитие онкогематологических заболеваний. Мутации *DDX41* могут: 1) вызывать aberrантный сплайсинг мРНК, приводящий к сохранению некодирующего экзона или пропуску кодирующего экзона; 2) нарушать патологический путь, регулирующий экспрессию интерферона через стимулятор интерферона STING; 3) индуцировать aberrантную обрезку прерибосомальной РНК при биогенезе рибосом [19].

В рамках научного исследования, проведенного во Франции в 2019 г., герминальные варианты *DDX41* обнаружены у 2,4 % из 1385 пациентов с МДС или ОМЛ [20]. Результаты другого исследования того же года в США показывают, что герминальные или

соматические варианты *DDX41* обнаружены у 3,4 % из 1002 пациентов с миелоидными новообразованиями [21].

Во многих семьях с МДС/ОМЛ мутации в *DDX41* были как герминальными, так и соматическими. Мутации *DDX41* связаны с опухолевым развитием, поскольку потеря *DDX41* приводит к потере супрессорной функции гена [22]. Семейный МДС/ОМЛ, связанный с мутациями *DDX41*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Возникновение соматической мутации гена тесно связано с существованием наследственной мутации. Примерно 50 % пациентов, имеющих наследственную мутацию, впоследствии приобретают соматические мутации (р.А225D, р.Е247К, р.Р321L и мутации расщепленного донорского сайта) [22].

М. Lewinsohn и соавт. провели скрининг 289 семей с гематологическими злокачественными новообразованиями, используя полноэкзомное секвенирование, и обнаружили гетерозиготные герминальные мутации *DDX41* в 9 семьях. Они доказали, что мутации *DDX41* – важная причина развития МДС/ОМЛ, поскольку *DDX41* является эффективным супрессором опухолей. Кроме этого, им удалось показать, что средний возраст носителей наследственных мутаций *DDX41* на начало развития МДС или ОМЛ составлял 57 лет, что меньше, чем сообщаемый ранее возраст 67 лет. Пациенты с мутациями *DDX41*, у которых развивается МДС/ОМЛ, обычно имеют лейкопению с другими цитопениями и макроцитозом в дополнение к гипоцеллюлярному костному мозгу с выраженной эритроидной дисплазией при нормальном кариотипе. Прогноз у таких больных, как правило, неблагоприятный [23].

Гены, ассоциированные с генетической предрасположенностью к миелоидным новообразованиям и нарушениям тромбоцитов (*RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6*) *RUNX1*

Ген *RUNX1* расположен в 21q22, кодирует ключевой регулятор дифференцировки кроветворных стволовых клеток и костного мозга. Белок является членом семейства факторов транскрипции с гомологичной областью, называемой доменом гомологии ранта (RHD). RHD направляет связывание *RUNX1* с последовательностью ДНК гена-мишени и опосредует взаимодействие между *RUNX1* и коровым связывающим фактором β (CBF β).

Во время эмбрионального развития гемопоэтических клеток *RUNX1* необходим для процесса эндотелиально-гемопоэтического перехода, который формирует кроветворные клетки-предшественники. После этого *RUNX1* участвует в терминальном развитии клеток крови во многих клонах. Результаты экспериментов показали, что у взрослых *RUNX1* необходим для созревания мегакариоцитов и лимфоидных клеток и сбалансированной миелоидной дифференцировки [24].

Нарушение регуляции *RUNX1* способствует развитию ОМЛ или МДС разными способами. Может происходить нарушение экспрессии *RUNX1* по типу как гиперэкспрессии, так и гипоекспрессии, или в результате мутации может формироваться белок с измененной функцией. Нарушение регуляции *RUNX1* или других белков семейства *RUNX* является признаком не только миелоидного злокачественного новообразования, но и других типов опухоли [25].

Патогенные герминальные гетерозиготные варианты гена *RUNX1* ассоциированы с генетической предрасположенностью к ОМЛ (код в базе Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 601626), а также к тромбоцитопении (OMIM 601399) (тип наследования данных предрасположенностей – аутосомно-доминантный) [25].

Спектр клинически значимых генетических изменений в гене *RUNX1*, ассоциированных с предрасположенностью к ОМЛ и МДС, включает гетерозиготные миссенс- и нонсенс-варианты, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, а также протяженные делеции генов и хромосом с вовлечением региона chr21q22.12 [26]. Гетерозиготные герминальные варианты *RUNX1* закладывают основу для лейкемогенеза, но сами не являются достаточными для опухолевой трансформации. Появление соматических вторичных мутаций в *RUNX1* и/или других генах, ассоциированных с гематологическими злокачественными новообразованиями, приводят к МДС, ОМЛ и редко к другим гематологическим злокачественным новообразованиям. Присоединение в процессе развития заболевания различных соматических мутаций других генов является возможным объяснением переменной пенетрантности и клинической гетерогенности, наблюдаемой при *RUNX1*-ассоциированных заболеваниях [27].

Мутации в *RUNX1* связаны с изменениями p53 и других сигнальных путей, таких как WNT, BMP, TGF- β , RAS-ERK, YAP1 и Notch. Мутации *RUNX1*, приводящие к потере функции белка, являются причиной активации пролиферации опухолевых клеток посредством ингибирования сигнального пути p53 и апоптоза. В норме путь p53 активируется и отвечает за репарацию ДНК при повреждении, белок *RUNX1* увеличивает транскрипционную активность белка p53 с помощью эпигенетического механизма, за счет усиления p300-опосредованного ацетилирования p53. Мутации *RUNX1* приводят к снижению экспрессии p53 и опосредованного им апоптоза [28]. Кроме этого, мутации *RUNX1* тесно связаны с гиперметилированием промотора гена *SFRP2*, одного из ингибиторов пути WNT при ОМЛ. Гиперметилирование блокирует функцию гена *SFRP2*, что снижает его активность как ингибитора и приводит к aberrантной активации пути WNT и клеточной пролиферации [29].

При исследовании семей с наследственными мутациями в *RUNX1* отмечается разный риск развития МДС и ОМЛ – от 11 до 100 %, а средний возраст пациентов

с мутациями на момент дебюта МДС/ОМЛ составляет 33 года, что меньше, чем при спорадических формах МДС/ОМЛ [30].

ANKRD26

Тромбоцитопения, ассоциированная с герминальными мутациями *ANKRD26* (OMIM 188000), представляет собой несиндромальную аутомно-доминантную тромбоцитопению с высоким риском развития ОМЛ, МДС или хронического миелоидного лейкоза [31–33]. Среди 222 зарегистрированных случаев носительства *ANKRD26* наблюдается повышенная заболеваемость миелоидными злокачественными новообразованиями: у 4,9 % пациентов определен ОМЛ, у 2,2 % – МДС и у 1,3 % – хронический миелоидный лейкоз, что соответствует примерно 23-, 12- и 21-кратному повышенному риску этих злокачественных новообразований по сравнению с общепопуляционным риском [32].

Распространенность наследственной тромбоцитопении любой генетической этиологии оценивается в 2–3 случая на 100 тыс. населения, но, вероятно, она намного выше с учетом того, что легкие формы могут оставаться недиагностированными, а более тяжелые фенотипы часто ошибочно диагностируются как приобретенные нарушения тромбоцитов, такие как иммунная тромбоцитопения [33]. В когорте пациентов с тромбоцитопенией из Италии (160 семей, 500 человек) доля *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопении составляет 10 %, что делает ее наиболее распространенной наследственной тромбоцитопенией в исследуемой выборке. Мировые оценки частоты наследственной тромбоцитопении в настоящее время недоступны [34].

Основным механизмом *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопении считается дефект образования протромбоцитов, вызванный стойкой гиперэкспрессией *ANKRD26*, активирующей сигнальный путь ERK1/2. Повышение экспрессии вызвано потерей ингибирующего контроля факторами транскрипции RUNX1 и FLI1 в результате мутаций в промоторной области гена *ANKRD26*. Показано, что 2 основных регулятора мегакариопоэза, RUNX1 и FLI1, связывают мотивы (определенную последовательность нуклеотидов), расположенные в 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) *ANKRD26*, и подавляют экспрессию *ANKRD26* во время нормального мегакариопоэза. Мотивы для связывания *RUNX1* локализованы на нуклеотидах от –124 до –114, для *FLI1* – на нуклеотидах от –111 до –105. У здоровых людей по мере дифференцировки мегакариоцитов экспрессия *ANKRD26* снижается, а в зрелых мегакариоцитах и тромбоцитах *ANKRD26* практически не экспрессируется. У пациентов с мутациями *ANKRD26* в 5'-UTR регуляторной области связывание с *RUNX1* и *FLI1* нарушается, что приводит к высокой и стойкой гиперэкспрессии *ANKRD26*. Конститутивная экспрессия *ANKRD26* приводит к накоплению в мегакариоцитах тромбопоэтина и активации сигналинга по 3 сиг-

нальным путям – STAT5, АКТ и ERK1/2 – с наиболее выраженной активацией пути ERK1/2. D. Bluteau и соавт. продемонстрировали, что ингибирование пути ERK в культивируемых мегакариоцитах пациентов с семейной *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопенией полностью устраняет тромбоцитопению, подтверждая важность подавления сигнального пути MAPK для нормального мегакариопоэза и дифференцировки мегакариоцитов [35].

Гены, ассоциированные с генетической предрасположенностью к миелоидным новообразованиям, имеющим дисфункцию других органов (*GATA2*, анемия Фанкони, синдромы коротких теломер)

GATA2

Ген *GATA2*, расположенный на хромосоме 3 (3q21.2), кодирует фактор транскрипции – важный белок для развития и пролиферации гемопоэтических и эндокринных клеток [36]. *GATA2* связывается с консенсусной последовательностью W/GATA/R (W = А или Т и R = А или G) в промоторных/энхансерных областях генов-мишеней *SPI1*, *LMO2*, *TAL1*, *FLI1* и *RUNX1* для регуляции эндотелиального гемопоэтического перехода у эмбриона, образования ГСК и definitiva гомеостаза. *GATA2* необходим для поддержания пула стволовых клеток, его выживания и самообновления, а также для производства мегакариоцитов, тучных клеток, NK-клеток и моноцитов [37].

Герминальные мутации *GATA2* являются частой причиной предрасположенности к МДС или ОМЛ. У пациентов с дефицитом *GATA2* частота развития МДС составляет 70–84 %, а ОМЛ – 14–19 % [38].

У пациентов с дефицитом *GATA2* клинические проявления могут варьировать от легкой цитопении до опасных для жизни инфекций и миелоидной неоплазии. Приблизительно от 20 до 30 % мутаций *GATA2* наследуются по аутомно-доминантному типу, в то время как другие являются спорадическими или возникают *de novo*. Кроме точковых мутаций (однонуклеотидных замен) пациенты могут быть носителями протяженных делеций *GATA2*, которые могут быть пропущены при стандартном тестировании методом NGS [39].

У пациентов-носителей герминальных мутаций *GATA2* вероятность развития МДС/ОМЛ составляет 6 % в возрасте 10 лет, 39 % в возрасте 20 лет и 81 % в возрасте 40 лет [40].

Известно более 150 мутаций, связанных с *GATA2*, но нет доказательств корреляции генотип – фенотип, хотя было отмечено, что определенные фенотипы имеют тенденцию группироваться внутри семей. Примерно 1/3 герминальных мутаций *GATA2* передаются по наследству, а 2/3 возникают *de novo*. В совокупности у 60 % пациентов выявляют мутацию в *GATA2* перед доменом ZF2, которая приводит к формированию укороченного белка, и 30 % пациентов имеют

несинонимичные замены в ZF2. Однако у некоторых пациентов развивается синдром МоноМАС без мутаций в кодирующей области *GATA2*, но со сниженным уровнем экспрессии белка *GATA2*. Такие пациенты имеют мутации в интронной области гена, особенно в интроне 4, которые нарушают функцию консервативного цис-элемента, регулирующего уровень транскрипции гена, что приводит к гаплонедостаточности *GATA2*. Мутации в интроне 4 составляют 10 % всех случаев гаплонедостаточности *GATA2* [41]. Герминальные мутации в *GATA2* выявлены при семейном МДС/ОМЛ, хроническом миелоидном лейкозе, синдроме МоноМАС и дендритно-клеточной, моноцитарной, В- и NK-лимфоидной недостаточности [42].

Гены, ассоциированные с анемией Фанкони

Анемия Фанкони представляет собой наследственный синдром, характеризующийся врожденными пороками развития, прогрессирующей недостаточностью костного мозга и предрасположенностью к развитию разных типов опухолей, особенно мочеполовой системы, головы и шеи. Недостаточность костного мозга является одним из наиболее частых признаков АФ. В начале заболевания присутствует тромбоцитопения или лейкопения, по мере прогрессирования заболевания происходит развитие панцитопении, поэтому следует заподозрить АФ у пациентов с персистирующей и идиопатической цитопенией. Риск развития гематологических нарушений при АФ к 40 годам составляет 90 %, пациенты имеют высокий риск развития МДС, который обычно предшествует ОМЛ. У больных АФ также могут наблюдаться врожденные пороки развития сердца, почек, опорно-двигательного аппарата, тугоухость или глухота, гипогонадизм, гипо- или гиперпигментация кожи (в том числе пигментные пятна цвета «кофе с молоком») [43]. Врожденные пороки развития и фенотипические особенности наблюдаются не у всех пациентов, а только в 25 % случаев, что представляет сложность для своевременной постановки диагноза.

Анемия Фанкони встречается с частотой 1 случай на 300 тыс. новорожденных и распространенностью 1–9 случаев на 1 млн [44]. Частота гетерозиготного носительства варьирует в зависимости от популяции, носительство АФ в Южной Африке составляет 1 на 83, у евреев-ашкенази – 1 на 100, а у испанских цыган – 1 на 64, при этом у населения в целом частота носительства составляет ~1 на 189 [45]. В большинстве случаев заболевание является следствием биаллельных мутаций в 22 генах группы *FANCA-FANCW*, которые участвуют в репарации ДНК и поддержании стабильности генома. Основной тип наследования АФ – аутомно-рецессивный (гены *FANCA*, *FANCC*, *BRCA2* (*FANCD1*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *XRCC9* (*FANCG*), *FANCI*, *BRIP* (*FANCI*), *FANCL*, *FANCM*, *PALB2* (*FANCN*), *RAD51C* (*FANCO*), *SLX4* (*FANCP*), *ERCC4* (*FANCO*), *BRCA1* (*FANCS*), *UBE2T* (*FANCT*), *XRCC2* (*FANCU*), *MAD2L2* (*REV7*)

и *RFWD3* (*FANCW*)), за исключением *FANCB*-ассоциированной АФ, которая имеет X-сцепленное наследование, и *RAD51*-ассоциированной АФ с аутомно-доминантным типом наследования/*de novo* [46].

Белки, кодируемые генами, входящими в группу АФ, – участники молекулярного пути репарации *FA/BRCA*, который выявляет и исправляет появление сшивок между цепями ДНК (*interstrand crosslinking*; *ICL*), координирует их репарацию посредством гомологичного моноубиквитинирования и гомологичной рекомбинации [47].

В ответ на экзогенное и/или эндогенное повреждение ДНК 8 белков группы АФ (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL* и *FANCM*) собираются в комплекс, чтобы моноубиквитинировать гетеродимер *FANCI/FANCD*, который локализуется в районе повреждения ДНК и взаимодействует с другими белками АФ (*FANCD1*, *FANCDN*, *FANCI* и *FANCS*), а также с белками репарации ДНК, чтобы активировать процесс восстановления повреждения посредством гомологичной рекомбинации. После восстановления повреждения моноубиквитин удаляется из комплекса *FANCI/FANCD* с помощью фермента убиквитин-специфической пептидазы 1 (*USP1*) [48].

Помимо самого заболевания АФ, причиной которого являются биаллельные гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в генах АФ, моноаллельные мутации в некоторых генах, принадлежащих к этой группе, – *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2* и *RAD51C* – связаны с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы и/или яичников [49]. Механизм предрасположенности к развитию онкологических проявлений при АФ основан на развитии генетической нестабильности в клетках, имеющих нарушение репарации и гомологической рекомбинации за счет мутаций и перестроек генов АФ.

Генетическая нестабильность возникает в результате недостаточности генов АФ и приводит к повышенной частоте развития опухолей, наиболее частые из которых – ОМЛ/МДС и плоскоклеточный рак головы и шеи, слизистых оболочек полости рта и мочеполового тракта – тканей, характеризующихся высокой пролиферативной активностью. Кумулятивная частота развития гематологических и негематологических опухолей у пациентов с АФ к 40 годам составляет 33 и 28 % соответственно [50]. Пациенты с АФ склонны к развитию ОМЛ и МДС, относительный риск для них соответственно в 48 и 6000 раз выше по сравнению с общей популяцией [51]. Поэтому у пациентов с АФ обычно проводят мониторинг с помощью цитогенетических и морфологических методов с целью не пропустить развития МДС или прогрессирования ОМЛ [52].

Гены, ассоциированные с теломеропатиями и синдромом коротких теломер

Теломеры – концевые участки линейной молекулы ДНК, расположенные на концах хромосом, которые

состоят из определенного количества повторов (–TTAGGG–)_n. Теломера сохраняет хромосому от повреждения, при дефекте ее структуры в клетках повышается частота хромосомных нарушений и перестроек. Каждый этап клеточного деления приводит к физиологической потере определенного количества теломерных повторов. При продолжающемся делении клеток в течение жизни теломеры у человека в норме разрушаются в зависимости от возраста со скоростью примерно 26 пар оснований в год [53].

Критическая потеря длины теломер приводит к слиянию концов хромосом и нарушению сегрегации хромосом при делении, что способствует нестабильности генома. В результате возникают крупноразмерные хромосомные перестройки, такие как несбалансированные транслокации, которые являются отличительной чертой многих типов опухолей, включая МДС, ОМЛ и *de novo* ОМЛ [54].

Для сохранения длины теломер существует теломеразный комплекс, состоящий из рибонуклеопротеинов, основной каталитической субъединицы (hTERT-теломеразная обратная транскриптаза), а также РНК (hTERC-теломеразный компонент РНК), который действует как праймер для достраивания теломерных повторов на 3'-конце ДНК.

Теломеропатии представляют спектр редких заболеваний, вызванный генетическими дефектами в генах, участвующих в механизмах поддержания структуры теломер или в системе ответа на повреждение ДНК [55]. Теломеропатии классифицируют на первичные, которые ассоциированы с дисфункцией теломеразы, и вторичные, связанные с нарушением функции белков, отвечающих за повреждение ДНК [56]. Одним из заболеваний, связанных с нарушением длины теломер, является врожденный дискератоз (*Dyskeratosis congenita*, ДКС, ВДК). ВДК представляет собой генетическое заболевание, связанное с мутациями в 11 различных генах, чьи РНК и белковые продукты взаимодействуют в молекулярном пути поддержания структуры теломер. Мутации могут иметь аутосомно-доминантное (гены *hTR*, *TERT*, *TINF2*, *DKC1*, *ACD*) или аутосомно-рецессивное (гены *TERT*, *NHP2*, *NOP10*, *WRAP53*, *NOLA3*, *TCB1*, *RTEL1*, *CTC1* и *PARN*) наследование. Терминальные мутации в этих генах приводят к нарушению процесса удлинения теломерных повторов на концах хромосом, не менее 70 % пациентов с ВДК имеют мутации в генах, участвующих в процессе поддержания длины теломер.

Пациенты с ВДК при рождении не имеют симптомов, но в первое десятилетие жизни у них развиваются характерные признаки: дистрофия ногтей, гиперпигментация кожных покровов и лейкоплакия слизистых оболочек, затем присоединяются недостаточность костного мозга и патологические процессы в других органах – фиброз легкого, печени. Могут развиваться солидные злокачественные новообразования. Риск развития МДС или ОМЛ составляет 13 %, что значительно выше общепопуляционного [57].

В настоящее время идентифицировано несколько генов (*DKC1*, *TINF2*, *TERT*, *TERC*, *NHP2*, *NOP10*, *TCAB1* и *RTEL1*), мутации в которых влияют на теломеразу или белковый комплекс сохранения длины теломер, что приводит к формированию фенотипа ВДК [58]. Мутации в разных генах могут приводить к развитию различных клинических синдромов. Например, синдром Хойераала–Хрейдассона является тяжелым признаком ВДК, осложненным сопутствующей гипоплазией мозжечка, связан с мутациями в генах *DKC1* или *RTEL1*, а синдром Ревеса, который проявляется тяжелым фенотипом ВДК с патологией сетчатки, ассоциирован с доминантными мутациями в *TINF2* [59].

При наследственных мутациях в генах, влияющих на восстановление или поддержание структуры теломер, уменьшение их длины ускоряется. Важным доказательством этого процесса является уменьшение в течение первого года после аллогенной трансплантации стволовых клеток длины теломер донорских лейкоцитов [60].

При ВДК встречаются различные типы злокачественных новообразований, риск развития опухолей головы и шеи повышен примерно в 70 раз, аногенитальной плоскоклеточной карциномы – примерно в 50 раз, МДС – примерно в 500 раз, а ОМЛ – в 70 раз по сравнению с общепопуляционным [59].

Гены, ассоциированные с развитием как солидных опухолей («классические» наследственные опухолевые синдромы), так и гемобластозов (*TP53*)

TP53 представляет собой ген размером 20 тыс. пар нуклеотидов, расположенный на хромосоме 17p13.1, который кодирует белок p53 [61]. Основные функции p53 достаточно многочисленны: он регулирует стабильность генома, клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, старение, аутофагию, метаболизм и стволовые клетки гемопоэза на протяжении всей жизни человека. Нормальный белок p53 представляет собой фосфопротеин длиной 393 аминокислоты, который содержит несколько важных доменов, определяющих его активность: аминоконцевой трансактивирующий домен, центральный ДНК-связывающий домен, карбоксиконцевой домен олигомеризации и регуляторный домен [62]. Одним из основных свойств гена *TP53* является опухолевая супрессия, его способность сдерживать клеточную пролиферацию/дифференцировку, связанную с aberrантной и неконтролируемой экспрессией онкогенов. Поэтому инактивация *TP53*, вызванная мутацией или делецией гена, способствует повышению онкогенной активности и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Результаты проведенных исследований показали, что p53 участвует в апоптозе, пролиферации и дифференцировке ГСК [63]. Известно, что сохранение нормальной функции p53 способствует стабильности

генома и поддержанию гомеостаза ГСК за счет снижения внутриклеточного уровня активных форм кислорода. В мышинных ГСК с потерей p53 и появлением мутантного KrasG12D обнаружены склонность к неограниченному самообновлению и способность трансформироваться в лейкозные клетки [64].

Синдром Ли–Фраумени – аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, связанный с герминальной мутацией гена *TP53*. У пациентов с одним мутантным аллелем *TP53* возникает предрасположенность к широкому спектру онкологических проявлений, включая ОМЛ, который возникает примерно в 5 % случаев синдрома Ли–Фраумени [65]. У пациентов с синдромом Ли–Фраумени чаще развиваются первично-множественные и связанные с терапией опухоли, часть из которых являются гематологическими. Относительный риск развития второй опухоли в 5,3 раза выше, чем в популяции, с кумулятивной вероятностью возникновения второй опухоли через 30 лет после постановки диагноза 57 %, при этом относительный риск повторной опухоли у пациентов с синдромом Ли–Фраумени был в 83 раза выше, если первая опухоль развивалась в детстве [66].

В гене *TP53* могут возникать как герминальные, так и соматические мутации. Соматические мутации гена являются одними из наиболее часто определяемых событий при злокачественных новообразованиях у человека. Эти мутации наблюдаются у 5–10 % пациентов с МДС и ОМЛ *de novo*, но встречаются примерно у 25 % пожилых (со средним возрастом 60–67 лет) пациентов с ОМЛ *de novo* [67]. Частота мутаций *TP53* увеличивается до 70–80 % у пациентов со сложным кариотипом и у пациентов с потерей хромосомы 17/17p, 5/5q или 7/7q [67]. Известно, что нарушения в *TP53* считаются маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ОМЛ и МДС независимо от сложностей кариотипа, возраста и других генетических маркеров. Несмотря на известную связь синдрома с гематологическими злокачественными новообразованиями, существует недостаточно информации о проявлении гематологических нарушений у пациентов. М. Swaminathan и соавт. представили описание и результаты лечения 7 взрослых пациентов с синдромом Ли–Фраумени и гематологическими злокачественными новообразованиями. У 2 пациентов острый лимфобластный лейкоз проявился в качестве их первого злокачественного новообразования, а у 5 пациентов с МДС или ОМЛ возникновение острого лимфобластного лейкоза связано с предшествующей терапией. Авторы сообщают, что диагностированные злокачественные новообразования у пациентов-носителей мутации гена *TP53* могут быть резистентны к проводимой химиотерапии. Это объясняется тем, что дефицит p53 приводит к недостаточности апоптоза у поврежденных в процессе химиотерапии клеток, что может обуславливать низкую эффективность лечения и плохой прогноз [68].

Недавно стало понятно, что мутантный p53 в опухолевых клетках может быть мишенью для терапевтических агентов. Один из новых препаратов – эпренетапопт (APR-246) – является первым низкомолекулярным терапевтическим агентом, который связывается с мутантным белком p53 и реактивирует его проапоптотическую функцию. APR-246 проявляет активность в p53-мутантных клетках и клетках с «диким» типом, вызывая повышенный окислительный стресс, приводящий к клеточному апоптозу [69]. В настоящее время проводятся доклинические и клинические испытания этого и других новых терапевтических агентов, направленных на восстановление функций мутантного p53. Этот подход имеет большое значение, поскольку мутации *TP53* при ОМЛ хотя и являются редкими, но связаны с плохим ответом на химиотерапию и очень неблагоприятным прогнозом. Исследования, направленные на использование активаторов p53-пути, могут внести вклад в лечение ОМЛ [62].

Трудности проведения генетического тестирования при гемобластозах

Генетическое тестирование, подтверждающее наследственную предрасположенность к гемобластомам, напрямую связано с развитием современных технологий молекулярной генетики. Особенно значимым является применение технологии высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS). Использование этого метода сокращает время анализа и увеличивает перечень рассматриваемых для диагностики генов. Однако применение NGS для генетического тестирования наследственных форм онкогематологических заболеваний затруднительно по нескольким причинам.

Основная проблема заключается в том, что для генетического тестирования наследственных солидных опухолей (рак молочной железы и/или яичников, колоректальный рак и др.) используют лимфоциты периферической крови. ДНК, полученная из них, позволяет отделить герминальные варианты от соматических, которые определяются только в опухолевой ткани. В случае уже диагностированных гемобластозов использование образцов периферической крови в качестве биоматериала для проведения генетического тестирования может быть неинформативным, поскольку они могут быть контаминированы опухолевыми клетками и существует вероятность выявления соматических мутаций и интерпретации их как герминальных. Поэтому диагностика наследственных случаев обычно проводится с использованием ДНК, выделенной из культуры фибробластов [2]. Тестирование наследственного варианта не следует проводить на образцах костного мозга или других тканей, которые могут быть контаминированы клетками периферической крови. Также не следует использовать для диагностики клетки буккального эпителия или ДНК, выделенную при прямой биопсии кожи без культивирования,

во время активного гематологического злокачественного новообразования или у пациента после аллогенной трансплантации стволовых клеток [70].

Другая проблема состоит в том, что для генетического тестирования методом NGS панель исследуемых генов должна содержать максимально широкий перечень генов, которые могут способствовать развитию гемобластозов. В настоящее время еще недостаточно информации о генах, которые мутируют при развитии опухолей из миелоидных и лимфоидных клеток.

Еще одна сложность состоит в том, что для онкогематологических заболеваний характерны не только точковые мутации, но и хромосомный и геномный дисбаланс, который проявляется множественными хромосомными перестройками и нарушением копийности определенных районов и локусов генома. Таким образом, для поиска генетической причины онкогематологических заболеваний или прогностических маркеров может потребоваться несколько методов тестирования: цитогенетических (кариотипирование), молекулярно-цитогенетических (флуоресцентная гибридизация *in situ* – FISH-анализ), молекулярно-генетических (хромосомный микроматричный анализ (а-CGH) и NGS). Определение геномных аномалий особенно важно для диагностики, классификации и оценки риска у пациентов с ОМЛ и МДС. Хромосомные перестройки используются в геномной классификации ОМЛ, предложенной ВОЗ [71] в качестве цитогенетических факторов прогноза [72].

При обследовании пациентов с МДС методом NGS чаще всего используют таргетные панели для определения соматических мутаций, которые связаны с миелоидными злокачественными новообразованиями. Однако эти панели отличаются от панелей, специфичных для наследственных мутаций. Фенотипическое перекрытие синдромов и неклассические проявления требуют комплексного подхода, включения в панели

известных на сегодняшний день генов, вовлеченных в генетическую предрасположенность к МДС/ОМЛ.

В последнее время решать эти проблемы помогает использование полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS). Метод WGS при комплексной биоинформатической обработке первичных данных позволяет одновременно определять не только однонуклеотидные замены, но и нарушения кариотипа, протяженные делеции, инсерции, вариации копийности генома, изменения в некодирующих и промоторных областях [73]. WGS позволяет всесторонне исследовать весь геном и обнаруживать широкий спектр соматических и герминальных генетических изменений – от крупных хромосомных перестроек, видимых при стандартном кариотипировании, до отдельных нуклеотидных замен. При этом в отличие от обычного кариотипирования WGS можно проводить на нежизнеспособных клетках, в том числе на фиксированном материале и парафиновых блоках.

Заключение

Генетическая предрасположенность к гемобластозам встречается значительно чаще, чем считалось ранее. Поэтому ее важно диагностировать, в том числе у доноров перед аллогенной трансплантацией стволовых клеток костного мозга. Отдельные синдромы могут быть редкими, но в совокупности они представляют значительный риск как для детей, так и для взрослых. Осведомленность о повышенном риске, а также о методах его выявления становится все более важным шагом в обеспечении качественной помощи пациентам с гемобластозами. Накопление информации о механизмах наследственной предрасположенности потенциально может привести к развитию персонализированных программ лечения таких пациентов, медико-генетическому консультированию их родственников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lynch H.T., Snyder C.L. Introduction to special issue of Familial Cancer. *Fam Cancer* 2016;15(3):357–8. DOI: 10.1007/s10689-016-9909-1
- Guidugli L., Johnson A.K., Alkorta-Aranburu G. et al. Clinical utility of gene panel-based testing for hereditary myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leukemia* 2017;31(5):1226–9. DOI: 10.1038/leu.2017.28
- Godley L.A., Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130(4):424–32. DOI: 10.1182/blood-2017-02-735290
- Galera P., Hsu A.P., Wang W. et al. Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation. *Blood* 2018;132(18):1994–8. DOI: 10.1182/blood-2018-07-861070
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
- Churpek J.E. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(4):287–9. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.002
- Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(2):333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002
- Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Hereditary predisposition to hematopoietic neoplasms: when bloodline matters for blood cancers. *Mayo Clin Proc* 2020;95(7):1482–98. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.12.013
- Su L., Tan Y., Lin H. et al. Mutational spectrum of acute myeloid leukemia patients with double *CEBPA* mutations based on next-generation sequencing and its prognostic significance. *Oncotarget* 2018;9(38):24970–9. DOI: 10.18632/oncotarget.23873
- Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute myeloid leukemia with *CEBPA* mutations: current progress and future

- directions. *Front Oncol* 2022;12:806137. DOI: 10.3389/fonc.2022.806137
12. Taube F., Georgi J.A., Kramer M. et al. *CEBPA* mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood* 2022;139(1): 87–103. DOI: 10.1182/blood.2020009680
 13. Gunz F.W., Gunz J.P., Vincent P.C. et al. Thirteen cases of leukemia in a family. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(6):1243–50. DOI: 10.1093/jnci/60.6.1243
 14. Carmichael C.L., Wilkins E.J., Bengtsson H. et al. Poor prognosis in familial acute myeloid leukaemia with combined biallelic *CEBPA* mutations and downstream events affecting the *ATM*, *FLT3* and *CDX2* genes. *Br J Haematol* 2010;150(3):382–5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08204.x
 15. Tawana K., Rio-Machin A., Preudhomme C., Fitzgibbon J. Familial *CEBPA*-mutated acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2017;54(2):87–93. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.001
 16. Tawana K., Wang J., Renneville A. et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline *CEBPA* mutations. *Blood* 2015;126(10):1214–23. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647172
 17. Cheah J.J.C., Hahn C.N., Hiwase D.K. et al. Myeloid neoplasms with germline *DDX41* mutation. *Int J Hematol* 2017;106(2):163–74. DOI: 10.1007/s12185-017-2260-y
 18. Jiang Y., Zhu Y., Qiu W. et al. Structural and functional analyses of human *DDX41* DEAD domain [published correction appears in *Protein Cell* 2017;8(2):155–7]. *Protein Cell* 2017;8(1):72–6. DOI: 10.1007/s13238-016-0351-9
 19. Choi E.J., Cho Y.U., Hur E.H. et al. Unique ethnic features of *DDX41* mutations in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2022;107(2):510–8. DOI: 10.3324/haematol.2020.270553
 20. Sébert M., Passet M., Raimbault A. et al. Germline *DDX41* mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134(17):1441–4. DOI: 10.1182/blood.2019000909
 21. Quesada A.E., Routbort M.J., DiNardo C.D. et al. *DDX41* mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, *TP53* mutations and high-risk disease. *Am J Hematol* 2019;94(7):757–66. DOI: 10.1002/ajh.25486
 22. Polprasert C., Schulze I., Sekeres M.A. et al. Inherited and somatic defects in *DDX41* in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015;27(5):658–70. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.017
 23. Lewinsohn M., Brown A.L., Weinel L.M. et al. Novel germ line *DDX41* mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127(8):1017–23. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676098
 24. Kellaway S.G., Coleman D.J.L., Cockerill P.N. et al. Molecular basis of hematological disease caused by inherited or acquired *RUNX1* mutations. *Exp Hematol* 2022;111:1–12. DOI: 10.1016/j.exphem.2022.03.009
 25. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. *RUNX1*. Available at: <https://www.omim.org/entry/151385> (accessed 12.11.2023).
 26. Morgan N.V., Daly M.E. Gene of the issue: *RUNX1* mutations and inherited bleeding. *Platelets* 2017;28(2):208–10. DOI: 10.1080/09537104.2017.1280151
 27. Förster A., Decker M., Schlegelberger B., Ripperger T. Beyond pathogenic *RUNX1* germline variants: the spectrum of somatic alterations in *RUNX1*-familial platelet disorder with predisposition to hematologic malignancies. *Cancers (Basel)* 2022;14(14):3431. DOI: 10.3390/cancers14143431
 28. Illango J., Sreekantan Nair A., Gor R. et al. A systematic review of the role of Runt-Related Transcription Factor 1 (*RUNX1*) in the pathogenesis of hematological malignancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Cureus* 2022;14(5):e25372. DOI: 10.7759/cureus.25372
 29. Hou H.A., Kuo Y.Y., Liu C.Y. et al. Distinct association between aberrant methylation of Wnt inhibitors and genetic alterations in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2011;105(12):1927–33. DOI: 10.1038/bjc.2011.471
 30. Geyer J.T. Myeloid neoplasms with germline predisposition. *Pathobiology* 2019;86(1):53–61. DOI: 10.1159/000490311
 31. Balduini A., Raslova H., Di Buduo C.A. et al. Clinic, pathogenic mechanisms and drug testing of two inherited thrombocytopenias, *ANKRD26*-related Thrombocytopenia and *MYH9*-related diseases. *Eur J Med Genet* 2018;61(11):715–22. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.01.014
 32. Noris P., Favier R., Alessi M.C. et al. *ANKRD26*-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 2013;122(11):1987–9. DOI: 10.1182/blood-2013-04-499319
 33. Sullivan M.J., Palmer E.L., Botero J.P. *ANKRD26*-related thrombocytopenia and predisposition to myeloid neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(5):105–12. DOI: 10.1007/s11899-022-00666-4
 34. Park M. Myelodysplastic syndrome with genetic predisposition. *Blood Res* 2021;56(S1):S34–8. DOI: 10.5045/br.2021.2020327
 35. Bluteau D., Balduini A., Balayn N. et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the *ANKRD26* regulatory region induce MAPK hyperactivation. *J Clin Invest* 2014;124(2):580–91. DOI: 10.1172/JCI71861
 36. Ding L.W., Ikezoe T., Tan K.T. et al. Mutational profiling of a MonoMAC syndrome family with *GATA2* deficiency. *Leukemia* 2017;31(1):244–5. DOI: 10.1038/leu.2016.256
 37. McReynolds L.J., Yang Y., Yuen Wong H. et al. MDS-associated mutations in germline *GATA2* mutated patients with hematologic manifestations. *Leuk Res* 2019;76:70–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.11.013
 38. Bruzzese A., Leardini D., Masetti R. et al. *GATA2* related conditions and predisposition to pediatric myelodysplastic syndromes. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2962. DOI: 10.3390/cancers12102962
 39. Wlodarski M.W., Collin M., Horwitz M.S. *GATA2* deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54(2):81–6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.05.002
 40. Donadieu J., Lamant M., Fieschi C. et al. Natural history of *GATA2* deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* 2018;103(8):1278–87. DOI: 10.3324/haematol.2017.181909
 41. Koyunlar C., de Pater E. From basic biology to patient mutational spectra of *GATA2* haploinsufficiencies: what are the mechanisms, hurdles, and prospects of genome editing for treatment. *Front Genome Ed* 2020;2:602182. DOI: 10.3389/fgeed.2020.602182
 42. Wang X., Muramatsu H., Okuno Y. et al. *GATA2* and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100(10):e398–401. DOI: 10.3324/haematol.2015.127092
 43. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Fanconi anemia. Available at: <https://www.omim.org/entry/227650> (accessed 12.11.2023).
 44. Bagby G.C. Multifunctional Fanconi proteins, inflammation and the Fanconi phenotype. *EBioMedicine* 2016;8:10–1. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.005
 45. Moreno O.M., Paredes A.C., Suarez-Obando F., Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomed Rep* 2021;15(3):74. DOI: 10.3892/br.2021.1450
 46. Wang A.T., Kim T., Wagner J.E. et al. A Dominant mutation in human *RAD51* reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell* 2015;59(3):478–90. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.009
 47. Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
 48. Fang C.B., Wu H.T., Zhang M.L. et al. Fanconi anemia pathway: mechanisms of breast cancer predisposition development and potential therapeutic targets. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:160. DOI: 10.3389/fcell.2020.00160
 49. Del Valle J., Rofes P., Moreno-Cabrera J.M. et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):829. DOI: 10.3390/cancers12040829
 50. Панферова А.В., Тимофеева Н.М., Ольшеванская Ю.В. Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы. *Онкогематология* 2016;11(3):76–85. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85

- Panferova A.V., Timofeeva N.M., Olshanskaya Yu.V. Genetic diagnosis of Fanconi anemia. Literature review. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2016;11(3):76–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85
51. Alter B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27(3–4):214–21. DOI: 10.1016/j.beha.2014.10.002
 52. Chang L., Cui Z., Shi D. et al. Polyclonal evolution of Fanconi anemia to MDS and AML revealed at single cell resolution. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):64. DOI: 10.1186/s40164-022-00319-5
 53. Daniali L., Benetos A., Susser E. et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013;4:1597. DOI: 10.1038/ncomms2602
 54. Jones C.H., Pepper C., Baird D.M. Telomere dysfunction and its role in haematological cancer. *Br J Haematol* 2012;156(5):573–87. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09022.x
 55. Holohan B., Wright W.E., Shay J.W. Cell biology of disease: telomeropathies: an emerging spectrum disorder. *J Cell Biol* 2014;205(3):289–99. DOI: 10.1083/jcb.201401012
 56. Opresko P.L., Shay J.W. Telomere-associated aging disorders. *Ageing Res Rev* 2017;33:52–66. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.009
 57. Alter B.P., Giri N., Savage S.A., Rosenberg P.S. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018;103(1):30–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.178111
 58. Armanios M., Blackburn E.H. The telomere syndromes [published correction appears in *Nat Rev Genet* 2013;14(3):235]. *Nat Rev Genet* 2012;13(10):693–704. DOI: 10.1038/nrg3246
 59. Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Short telomere syndromes in clinical practice: bridging bench and bedside. *Mayo Clin Proc* 2018;93(7):904–16. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.020
 60. Robertson J.D., Testa N.G., Russell N.H. et al. Accelerated telomere shortening following allogeneic transplantation is independent of the cell source and occurs within the first year post transplant. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(12):1283–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703069
 61. Olivier M., Eeles R., Hollstein M. et al. The IARC *TP53* database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002;19:607–14. DOI: 10.1002/humu.10081
 62. George B., Kantarjian H., Baran N. et al. *TP53* in acute myeloid leukemia: molecular aspects and patterns of mutation. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10782. DOI: 10.3390/ijms221910782
 63. Boregowda S.V., Krishnappa V., Strivelli J. et al. Basal p53 expression is indispensable for mesenchymal stem cell integrity. *Cell Death Differ* 2018;25:679–92. DOI: 10.1038/s41418-017-0004-4
 64. Zhao Z., Zuber J., Diaz-Flores E. et al. p53 loss promotes acute myeloid leukemia by enabling aberrant self-renewal. *Genes Dev* 2010;24(13):1389–402. DOI: 10.1101/gad.1940710
 65. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline *TP53* mutation carriers: temporal phases of Li–Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2018;30:23–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000423
 66. Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li–Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
 67. Hunter A.M., Sallman D.A. Targeting *TP53* mutations in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(2):421–40. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.11.004
 68. Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M. et al. Hematologic malignancies and Li–Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210
 69. Tessoulin B., Descamps G., Moreau P. et al. PRIMA-1Met induces myeloma cell death independent of p53 by impairing the GSH/ROS balance. *Blood* 2014;124(10):1626–36. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548800
 70. Churpek J.E., Smith-Simmer K. DDX41-Associated familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. In: *GeneReviews®*. Eds.: M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2021.
 71. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
 72. 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
 73. Lyu X., Li T., Zhu D. et al. Whole-genome sequencing as an alternative to analyze copy number abnormalities in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2022;63(10):2301–10. DOI: 10.1080/10428194.2022.2080821

Вклад авторов

М.В. Макарова: обзор публикаций по теме, написание текста статьи, редактирование статьи;
 М.В. Немцова: обзор публикаций по теме, написание текста статьи, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;
 Д.А. Чекини: обзор публикаций по теме, редактирование статьи;
 Д.К. Черневский: обзор публикаций по теме, оформление статьи;
 О.В. Сагайдак: редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;
 Е.В. Косова, А.А. Криницына: написание текста статьи, оформление статьи;
 М.С. Беленикин: написание текста статьи, редактирование статьи;
 П.А. Зейналова: обзор публикаций по теме, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи.

Authors' contributions

M.V. Makarova: review of publications on the article's topic, article writing, article editing;
 M.V. Nemtsova: review of publications on the article's topic, article writing, article editing, monitoring article integrity;
 D.A. Chekini: review of publications on the article's topic, article editing;
 D.K. Chernevskiy: review of publications on the article's topic, article writing;
 O.V. Sagaydak: article editing, monitoring article integrity;
 E.V. Kosova, A.A. Krinitsyna: article writing;
 M.S. Belenikin: article writing, article editing;
 P.A. Zeynalova: review of publications on the article's topic, article editing, monitoring article integrity.

ORCID авторов / ORCID of authors

- М.В. Макарова / M.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>
- М.В. Немцова / M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>
- Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>
- Д.К. Черневский / D.K. Chernevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>
- О.В. Сагайдак / O.V. Sagaydak: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>
- Е.В. Косова / E.V. Kosova: <https://orcid.org/0000-0003-4732-6748>
- А.А. Криницына / A.A. Krinitsyna: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>
- М.С. Беленикин / M.S. Belenikin: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>
- 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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2

Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, С.А. Кардовская¹, М.Я. Смоляручук⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Д.В. Лебедев^{1,5}, А.У. Абуева^{1,6}, А.М. Чистов⁷, Е.Н. Зотина^{1,2}, И.В. Самсонова^{1,7}, М.А. Лысенко^{1,7}

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

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

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

⁴ООО «Медицина и ядерные технологии»; Россия, 123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1, стр. 322;

⁵Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Юрий Юрьевич Поляков yurij.polyakov86@yandex.ru

Терапия иммунокомпроментированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) представляет значительные трудности. В настоящее время не разработано унифицированных подходов к лечению COVID-19 персистирующего течения при онкогематологических заболеваниях. Возникает необходимость в разработке рекомендаций по ведению таких пациентов, протоколов химиотерапевтического воздействия, а также терапии COVID-19 при персистенции вируса SARS-CoV-2. Врачи различных специальностей сталкиваются со случаями персистенции вируса, его клиническими проявлениями при длительном течении инфекционного процесса и не обеспечены методическими рекомендациями по курации пациентов. По мере накопления научных данных о персистирующем течении COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями планируется создать рекомендации по терапии COVID-19 для пациентов данной группы.

В настоящей статье описан клинический случай персистирующего течения COVID-19 у коморбидной пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы на этапе химиотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома центральной нервной системы, химиотерапия, персистенция вируса

Для цитирования: Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2. Онкогематология 2024;19(2):101–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Persistence of a new coronavirus infection in a patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma with assessment of the humoral immune response against SARS-CoV-2

Yu. Yu. Polyakov^{1,2}, E. A. Baryakh^{1,2,3}, E. N. Misyurina^{1,2}, E. I. Zhelnova^{1,2}, M. A. Mingalimov^{1,2}, S. A. Kardovskaya¹, M. Ya. Smolyarchuk⁴, T. N. Tolstykh^{1,2}, T. S. Chudnova^{1,2}, D. D. Ivanova¹, O. L. Kochneva¹, D. V. Lebedev^{1,5}, A. U. Abueva^{1,6}, A. M. Chistov⁷, E. N. Zotina^{1,2}, I. V. Samsonova^{1,7}, M. A. Lysenko^{1,7}

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

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

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

⁴Medicine and Nuclear Technologies LLC; Build. 322, 1 Akademika Kurchatova Ploshchad', Moscow 123098, Russia;

⁵Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Yuriy Yur'evich Polyakov yurij.polyakov86@yandex.ru

Treatment of immunocompromised patients with novel coronavirus infection (COVID-19) presents significant challenges. Currently, there are no unified approaches to the treatment of persistent COVID-19 in hematological malignancies. There is a need to develop recommendations for the management of such patients, chemotherapy protocols, as well as therapy for COVID-19 in case of SARS-CoV-2 virus persistence. Doctors are faced with cases of virus persistence, clinical manifestations during a long course of the infectious process and are not provided with methodological recommendations for patient supervision. As scientific data on the persistent COVID-19 course in patients with lymphoproliferative diseases accumulates, it is planned to create recommendations for the treatment of COVID-19 for patients in this group. This article describes a clinical case of persistent COVID-19 course in a comorbid patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma during chemotherapy.

Keywords: new coronavirus infection, primary central nervous system large B-cell lymphoma, chemotherapy, virus persistence

For citation: Polyakov Yu. Yu., Baryakh E. A., Misyurina E. N. et al. Persistence of a new coronavirus infection in a patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma with assessment of the humoral immune response against SARS-CoV-2. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):101–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Введение

С момента вспышки в Ухане (Китай) новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, заболевание быстро распространилось по всему миру и было классифицировано Всемирной организацией здравоохранения как пандемия 11 марта 2020 г. Клиническая картина COVID-19 варьирует от бессимптомного течения до жизнеугрожающих состояний [1]. Потенциально ожидаемо, что пациенты с ослабленным иммунитетом будут подвержены высокому риску осложнений от COVID-19, однако есть сообщения о вариабельных клинической картине и течении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) [2]. В настоящее время накоплено незначительное количество данных о риске и исходах инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ЛПЗ. Пациенты с лимфомами представляют повышенный интерес в отношении изучения особенностей течения новой коронавирусной инфекции ввиду обязательного использования иммуносупрессивных и/или таргетных препаратов для лечения онкогематологического заболевания.

В литературе недостаточно сведений о персистирующем течении COVID-19 у пациентов с ЛПЗ, в частности с первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, а также о том, может ли противоопухолевая терапия вызывать ухудшение состояния пациентов во время инфекции COVID-19 при активном химиотерапевтическом воздействии.

Первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой высокоагрессивный вариант неходжкинских лимфом и согласно 5-му пересмотру классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2022 г. относится к категории первичных крупноклеточных В-клеточных лимфом иммунопривилегированных зон/органов [3]. Под термином «иммунологическая привилегированность органов» подразумевалось наличие гематоорганного барьера, ограничивающего влияние иммуноопосредованных процессов на ткани, не обладающие свойством регенерации. Однако с течением изучения данного процесса феномен иммунной привилегированности стал рассматриваться как одна из разновидностей иммунологической толерантности [4].

Таким образом, возникновение первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС представляется с точки зрения иммунной дисрегуляции как сложный процесс. Инфицирование SARS-CoV-2 пациентов данной категории значительно затрудняет определение терапевтической тактики ввиду ряда факторов: исходного иммунокомпрометированного состояния пациентов, обусловленного патогенетическими особенностями онкогематологического заболевания, а также необходимости использования моноклональных антител (анти-CD20), являющихся одним из ключевых компонентов противоопухолевой терапии, но при этом усугубляющих естественный гуморальный ответ иммунитета.

Представляем собственное клиническое наблюдение персистирующего течения COVID-19 у коморбидной пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой ЦНС на этапе химиотерапевтического воздействия.

Клинический случай

Пациентка А., 64 года, 25 апреля 2022 г. была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в перепрофилированное отделение гематологии и химиотерапии для лечения COVID-19 у пациентов с гемобластомами Городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52). На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на слабость в правой верхней и нижних конечностях, головную боль в затылочной области, головокружение, снижение толерантности к физической нагрузке, «смазанную» речь, шаткость и неуверенность походки. Из анамнеза заболевания известно, что данные жалобы манифестировали в начале декабря 2021 г., а с января 2022 г. пациентка стала отмечать нарастание проявлений перечисленных симптомов.

При дообследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (от января 2022 г.) выявлено объемное образование правой гемисферы мозжечка. В целях верификации диагноза планировалось выполнение биопсии данного образования. В рамках предоперационной подготовки при исследовании носоглоточных смывов на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен положительный результат (от 03.02.2022), дополнительно проведена оценка гуморального компонента пCoV IgM 3,33 (норма <2), пCoV IgG 223,22 (норма <10). С диагностической целью выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при которой признаков инфильтративных изменений легких не выявлено. Таким образом, на основании результата ПЦР диагностирована новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Течение COVID-19 бессимптомное, проведена терапия фавипиравиром. Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка не вакцинирована от COVID-19.

Для верификации изменений проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: в правой гемисфере мозжечка определялось объемное солидное образование неправильной формы с нечетким контуром, неоднородной структуры, размером 5,6 × 4,8 × 4,4 см. Выявленные при визуализирующих методах исследования изменения соответствовали признакам угрожающего нарастания окклюзионной гидроцефалии и вклинения структур мозга в большое затылочное отверстие, что потребовало проведения оперативного пособия в объеме вентрикулостомии с последующим удалением новообразования правого полушария посредством микрохирургических технологий (февраль 2022 г.) в целях его морфологической верификации и решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике ведения.

В период проведения морфологических методов исследования биопсийного материала был получен положи-

тельный результат ПЦР на SARS-CoV-2 (17.02.2022). Из клинических проявлений у пациентки отмечались слабость, стойкая нормотермия, дыхательной недостаточности не наблюдалось. Пациентке проведена инфузионная, антикоагулянтная, противовирусная антиковидная (фавипиравир), а также сопроводительная симптоматическая терапия.

По результатам гистологического исследования полученного операционного материала на светооптическом уровне морфологическая картина в большей степени соответствовала неходжкинской крупноклеточной лимфоме с диффузным типом роста. Данные иммуногистохимического исследования подтвердили иммунофенотипическую принадлежность новообразования к В-крупноклеточной лимфоме pop-GCB-типа.

В период выполнения морфологического и иммуногистохимического исследований новообразования пациентке была проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости определялся высокий уровень цитоза — 570/3. В-симптомов не было.

Таким образом, с учетом возраста пациентки, наличия доказанной первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, коморбидного соматического статуса, а также персистирующего течения новой коронавирусной инфекции было принято решение об инициации цикла монотерапии метотрексатом в высоких дозах по витальным показаниям на фоне противоотечной, инфузионной, диуретической, антиметаболической и противовирусной терапии. Межкурсовой период осложнился панцитопенией, гипоальбуминемией, гипопротеминемией.

После восстановления показателей периферической крови с 19.03.2022 по 21.03.2022 пациентке был проведен 2-й цикл иммунохимиотерапии по программе R + Mtx + HiD-AraC на фоне стандартной сопроводительной терапии, выполнялась вторичная профилактика нейтропении.

Проведение очередного курса химиотерапии было запланировано на 18.04.2022, однако при исследовании носоглоточных смывов вновь был получен положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2, что привело к увеличению межкурсового периода. В условиях дневного стационара пациентке были введены вирус-нейтрализующие моноклональные антитела бамланивимаб + этесевимаб.

В период проведения терапии коронавирусной инфекции у пациентки было отмечено прогрессирование исходной неврологической симптоматики: появилась слабость в правой верхней и нижних конечностях, нарастали головная боль в затылочной области, головокружение. По каналу скорой медицинской помощи больная была маршрутизирована в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 для проведения противовирусной антиковидной терапии и специфической противоопухолевой терапии.

На момент госпитализации в неврологическом статусе отмечались дизартрия легкой степени, горизонтальный нистагм, снижение мышечного тонуса в верхних

и нижних конечностях. Общй соматический статус онкологического пациента соответствовал ECOG3. При госпитализации больной в отделение гематологической службы ГКБ № 52 результат ПЦР на SARS-CoV-19 из носоглотки был отрицательным, уровень IgM к SARS-CoV-2 составил 0,38, IgG к SARS-CoV-2 — 100,39. Пациентке также была выполнена КТ ОГК, по результатам которой признаков поражения легких не выявлено, однако обращало на себя внимание наличие объемного образования верхней доли правого легкого с признаками прорастания субсегментарной ветви бронха V3 и формированием субсегментарного дисковидного ателектаза (рис. 1). При контрольной КТ головного мозга отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размера образования, признаков нарушения мозгового кровообращения не выявлено.

Таким образом, с учетом агрессивного характера опухолевого роста, удлинённых сроков межкурсового периода пациентке было показано проведение очередного цикла химиотерапии по программе Mtx-AraC. Однако из-за положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 (22.04.2022) было решено воздержаться от введения ритуксимаба — моноклонального антитела, повышающего риск персистирующего течения COVID-19. Противоопухолевая терапия проведена на фоне стандартной сопроводительной терапии. Межкурсовый период осложнился фебрильной нейтропенической лихорадкой, инфекцией мочевыводящих путей, орофарингеальным кандидозом. Проводились стимуляция гранулоцитопоэза, антибактериальная (пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в день, амикацин 1000 мг/сут) и противогрибковая (флу-



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 25.04.2022): объемное образование верхней доли правого легкого с признаками прорастания субсегментарной ветви бронха V3 и формированием субсегментарного дисковидного ателектаза (стрелка); компьютерно-томографических признаков COVID-19 не выявлено

Fig. 1. Chest computed tomography (25.04.2022): space-occupying lesion in the upper lobe of the right lung with signs of B3 bronchus subsegmental branch invasion and the formation of subsegmental discoid atelectasis (arrow); no computed tomographic signs of COVID-19 were detected

коназол 400 мг/сут внутривенно капельно) терапия. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде купирования инфекционных осложнений, восстановления показателей крови, снижения уровня маркеров воспаления.

При выписке пациентки результат ПЦР на COVID-19 был отрицательным, отмечалось снижение показателей гуморального ответа (nCoV IgM 0,21; nCoV IgG 81,81). По результатам общего анализа ликвора отмечалось значительное снижение уровня цитоза (3/3). Таким образом, 19.05.2022 пациентка была выписана из стационара в стабильном состоянии на межкурсовый период. Были рекомендованы контрольное стадирование опухолевого процесса перед началом очередного курса (МРТ головного мозга) и проведение биопсии образования субсегментарного бронха.

Амбулаторно при контрольном проведении ПЦР на COVID-19 (от 23.05.2022) вновь получен положительный результат, бессимптомное течение новой коронавирусной инфекции. По данным мультиспиральной КТ головного мозга (от 02.06.2022) констатировано прогрессирование роста опухоли с поражением ЦНС.

По каналу скорой медицинской помощи 06.06.2022 пациентка повторно была госпитализирована в перепрофилированное отделение гематологии и химиотерапии для лечения COVID-19 у пациентов с гемобластомами ГКБ № 52. Состояние больной средней степени тяжести, обусловлено миелотоксическим угнетением кроветворения, вторичным гуморальным иммунодефицитом, развитием инфекционных осложнений в виде новой коронавирусной инфекции (положительный результат ПЦР от 04.06.2022), мукозитом. При обследовании выполнена КТ ОГК, при которой обнаружены КТ-признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (I) степени (рис. 2). Проводилась симптоматическая и противовирусная терапия.

При контрольной КТ ОГК наблюдалась фаза закономерного течения процесса (рис. 3); результат ПЦР на COVID-19 отрицательный; nCoV IgM 0,23, nCoV IgG 84,84. С учетом наличия персистирующего течения COVID-19, 3 циклов иммуносупрессивной терапии с использованием ритуксимаба в одном из циклов химиотерапии по решению врачебной комиссии проводилась патогенетическая терапия в объеме: тиксагевимаб + цилгавимаб (эвушелд) 150 + 150 мг внутривенно капельно; противовирусная терапия ремдесивиром 200 мг/сут в 1-е сутки и далее в течение 4 сут по 100 мг внутривенно капельно. Выполнялась профилактика тромбоэмболических осложнений далтепарином натрия 2500 ЕД 2 раза в сутки подкожно (контроль по антиХа 0,6; доза подобрана корректно).

Несмотря на проводимую терапию, отмечалась отрицательная динамика в виде развития дыхательной недостаточности I степени (частота дыхательных движений 21 в минуту, сатурация кислорода на атмосферном воздухе 90 %), фебрильной нейтропении, орофарингеального кандидоза (*Candida albicans*), мукозита



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 06.06.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (I) степени

Fig. 2. Chest computed tomography (06.06.2022): CT signs of viral infection, including possible COVID-19 mild (I) degree



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 15.06.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (II) степени, вероятно, в фазе закономерного течения процесса с увеличением его распространенности. Отмечается появление умеренного количества выпота в обеих плевральных полостях

Fig. 3. Chest computed tomography (15.06.2022): CT signs of a viral infection, including possible COVID-19 mild (II) degree, probably in the phase of a natural process, with increasing process spread. There is a moderate effusion in both pleural cavities

I степени, энтеропатии, инфекции мочевыводящих путей (*Klebsiella pneumoniae* 10^7 КОЕ/мл RR). Пациентке проводилась антимикотическая (амфотерицин В 50 мг/сут), антибактериальная (пиперацillin/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки внутривенно; ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки внутрь), инфузионная, заместительная трансфузионная терапия (концентрат тромбоцитов), коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений. На фоне многокомпонентной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика в отношении COVID-19. По данным КТ



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 01.07.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (II) степени, в фазе формирования фиброза – изменения могут сохраняться длительное время. Отмечается выраженное уменьшение количества плеврального выпота с обеих сторон

Fig. 4. Chest computed tomography (01.07.2022): CT signs of a viral infection, including possible COVID-19 mild (II) degree, in the phase of fibrosis formation – changes can persist for a long time. There is a marked decrease in pleural effusion on both sides

ОГК (от 01.07.2022) наблюдалась фаза формирования фиброза (рис. 4).

При проведении контрольной КТ головного мозга (от 01.07.2022) была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размера опухолевого образования, на основании чего констатирована резистентность к 1-й линии противоопухолевой терапии. Длительные межкурсовые периоды, обоснованные длительно персистирующим течением новой коронавирусной инфекции, могли явиться причиной развития первичной резистентности опухоли к проводимой иммунотерапии.

По решению онкологического консилиума 13.07.2022 пациентке было показано паллиативное лечение. Пациентка скончалась 18.08.2022 от прогрессии основного опухолевого новообразования и полиорганной недостаточности.

Таким образом, у пациентки сформулирован диагноз:

- конкурирующие заболевания:
 - новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), среднетяжелое, персистирующее течение. Осложнения: интерстициальная пневмония легкой степени тяжести (I степени по данным КТ), дыхательная недостаточность I степени;
 - первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС, поп-GCB-тип, Ki-67 90 %, ECOG3, 5 баллов (высокий риск) по IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group), с поражением правой гемисферы мозжечка. Оперативное лечение: вентрикулостомия в точке Денди, удаление новообразования правого полушария мозжечка с применением микрохирургической техники (08.02.2022).

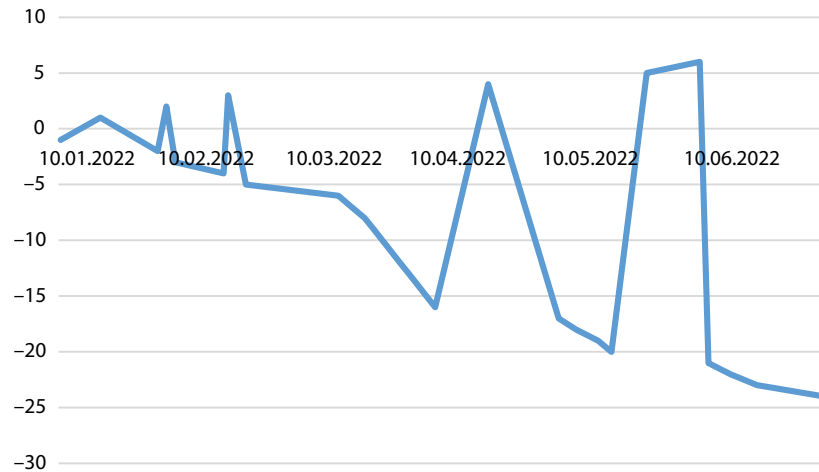


Рис. 5. Динамика результата полимеразной цепной реакции за период наблюдения
Fig. 5. Dynamics of polymerase chain reaction results during the observation period

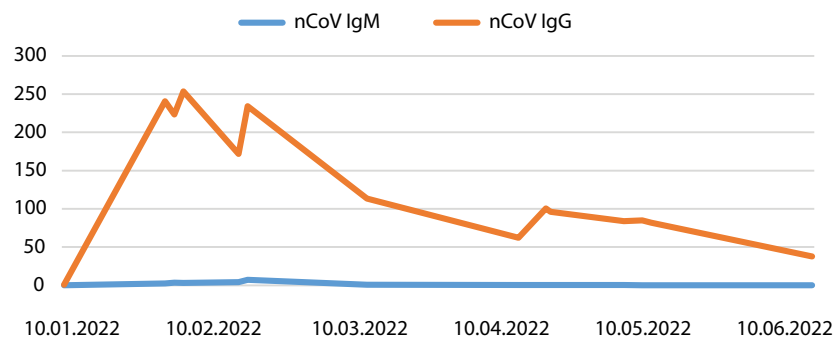


Рис. 6. Ответ гуморального компонента
Fig. 6. Humoral response

Иммунохимиотерапия: 1 цикл по программе Mtx + Dexa (февраль 2022 г.), 1 цикл R + Mtx + HiD-AraC (март 2022 г.), 1 цикл Mtx + HiD-AraC (апрель 2022 г.). Прогрессирование заболевания (июнь — июль 2022 г.);

- сопутствующие заболевания: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия с умеренной динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Нарушение ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь II степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов II степени. Пропалс митрального клапанов III степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса II функционального класса по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца). Риск тромбозмболических осложнений CHADS2-VASC 2 балла, риск кровотечений HAD-BLED 3 балла. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Энцефалопатия сложного генеза (посттравматического, сосудистого) с вестибуло-атактическим синдромом. Состояние после трепанации черепа по поводу удаления объемного образования правой гемисферы мозжечка.

Обсуждение

В период пандемии COVID-19 показатели выживаемости пациентов с ЛПЗ значительно ухудшились. На данный момент известно, что иммунохимиотерапевтическое лечение онкогематологического заболевания может привести к усугублению тяжести течения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и тем самым привести к летальному исходу. В настоящее время в международной литературе крайне мало информации об исходах персистирующего течения COVID-19.

В исследовании N. Li и соавт. проанализировали данные 22 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. На фоне проведенной терапии ремдесивиром у пациентов отмечалась положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика и отсутствовала необходимость в продолжении лечения. В то же время во всех случаях длительно, в течение более чем 50 дней после выздоровления, обнаруживалась РНК SARS-CoV-2 в исследованиях носоглоточных смывов [3].

D. Salmon-Ceron и соавт. продемонстрировали, что у 11 из 43 пациентов результат ПЦР на COVID-19 был положительным на протяжении 2 мес после начала инфекционного заболевания, а у 3 пациентов — в течение 3 мес [4].

При оценке гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 выявлены серопозитивные результаты после курсов химиотерапии, что говорит о выраженной иммуносупрессии. В представленном клиническом случае положительный результат ПЦР на COVID-19 зарегистрирован 6 раз, в том числе на фоне бессимптомного течения инфекционного заболевания (рис. 5).

Имеются данные о персистенции вируса у иммунокомпрометированных пациентов в течение нескольких недель и даже месяцев после инфицирования. Всем пациентам проводилась противовирусная терапия ремдесивиром [5, 6], что соответствует нашим данным в тактике терапии пациентки.

Таким образом, в продемонстрированном клиническом случае у пациентки с учетом применения в терапии ритуксимаба (март 2022 г.) имели место снижение функ-

циональной активности В-клеточного иммунитета и, как результат, равномерное уменьшение уровня IgG в крови на фоне COVID-19. Особенностью гуморального ответа на инфекцию является планомерное снижение уровня антител классов М и G к SARS-CoV-2 (рис. 6).

Одним из факторов длительной персистенции являлась В-клеточная деплеция на фоне предшествующей иммунохимиотерапии и рефрактерного течения гематологического заболевания.

Заключение

Мы до сих пор извлекаем уроки из пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Для более точного описания характеристик и исходов персистирующего течения COVID-19 среди пациентов с ЛПЗ требуется дополнительный анализ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- García L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
- Forrester J.V., Xu H., Lambe T., Cornall R. Immune privilege or privileged immunity? *Mucosal Immunol* 2008;1(5):372–81. DOI: 10.1038/mi.2008.27
- Li N., Wang X., Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: not a rare phenomenon. *J Med Virol* 2020;92(11):2286–7. DOI: 10.1002/jmv.25952
- Salmon-Ceron D., Slama D., de Broucker T. et al. Clinical virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect* 2021;82(2):e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
- Helleberg M., Niemann C.U., Moestrup K.S. et al. Persistent COVID-19 in an immunocompromised patient temporarily responsive to two courses of remdesivir therapy. *J Infect Dis* 2020;222(7):1103–7. DOI: 10.1093/infdis/jiaa446
- Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(11):ofab217. DOI: 10.1093/ofid/ofab217

Вклад авторов

Ю.Ю. Поляков, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Е.Н. Мисюрин: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;

Е.И. Желнова, М.А. Мингалимов: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

С.А. Кардовская: анализ и интерпретация данных, написание статьи;

М.Я. Смолярчук: интерпретация и подготовка снимков компьютерной томографии;

Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Д.В. Лебедев, А.У. Абуева, Е.Н. Зотина: сбор и обработка данных;

А.М. Чистов: помощь в переводе англоязычных текстов;

И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Yu.Yu. Polyakov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;

E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation;

E.I. Zhelnova, M.A. Mingalimov: data collection and processing, data analysis and interpretation;

S.A. Kardovskaya: data analysis and interpretation, article writing;

M.Ya. Smolyarchuk: interpretation and preparation of computed tomography images;

T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, D.V. Lebedev, A.U. Abueva, E.N. Zotina: data collection and processing;

A.M. Chistov: assistance in translating English texts;

I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: administrative support, reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>

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

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

Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
С.А. Кардовская / S.A. Kardovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>
М.Я. Смолярчук / M.Ya. Smolyarchuk: <https://orcid.org/0000-0001-9819-8657>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>
А.У. Абуева / A.U. Abueva: <https://orcid.org/0009-0004-6952-4475>
А.М. Чистов / A.M. Chistov: <https://orcid.org/0009-0000-1477-9981>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, А.В. Захарова², О.П. Мадзяра¹, И.Н. Контиевский¹, Р.В. Варданян¹, Е.В. Катаева¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, Л.В. Иваницкий¹, Ю.Ю. Чуксина¹, О.Р. Журавлев¹, Н.В. Горгун¹, З.М. Харасова¹, Е.В. Трифонова¹, К.А. Белоусов¹, З.Р. Текеева¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением тромбоцитов на фоне снижения их продукции. Формирование антител к гликопротеинам тромбоцитов и мегакариоцитов играет важную роль в патофизиологии ИТП. Стратегии лечения ИТП направлены на повышение количества тромбоцитов и снижение риска геморрагических осложнений. В большинстве случаев стандартом 1-й линии терапии ИТП являются глюкокортикостероиды, однако их длительное использование ограничено в связи с развитием тяжелых осложнений. Большой интерес представляют новые методы лечения, включающие применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПО-р) – ромиплостима, элтромбопага и аватромбопага, имеющих ряд преимуществ перед стандартной терапией. Данные препараты рекомендованы к применению во 2-й линии терапии и показывают высокую эффективность у пациентов с ИТП, в том числе в реальной клинической практике. В большинстве случаев аТПО-р обеспечивают стойкую и длительную ремиссию заболевания, позволяя уменьшить или прекратить использование глюкокортикостероидов и избежать спленэктомии. Проведено множество клинических исследований механизма действия аТПО-р, их эффективности и безопасности. Результаты исследований значительно расширяют наши знания об этих агентах. В настоящем обзоре представлены сравнительные данные, посвященные безопасности аТПО-р, основные аспекты их клинического применения. Описаны особенности нового препарата аватромбопага, относительно недавно одобренного к применению в России. Представлены преимущества и ограничения каждого из препаратов, возможные нежелательные явления и методы их контроля.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, агонист рецепторов тромбопоэтина, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2024;19(2):109–17. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, A.V. Zakharova², O.P. Madzyara¹, I.N. Kontievskii¹, R.V. Vardanyan¹, E.V. Kataeva¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, L.V. Ivanitskiy¹, Yu. Yu. Chuksina¹, O.R. Zhuravlev¹, N.V. Gorgun¹, Z.M. Kharasova¹, E.V. Trifonova¹, K.A. Belousov¹, Z.R. Tekeeva¹

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Sergey Gennadievich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by increased platelet destruction and decreased platelet production. The formation of antibodies to platelet and megakaryocyte glycoproteins plays a major role in the pathophysiology of ITP. All treatment strategies for ITP attempt to increase platelet count and reduce the risk

of bleeding complications. Corticosteroids remain the most commonly used first-line therapy for ITP, but their long-term use is limited due to the development of severe complications. Today the new treatment methods including the use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) romiplostim, eltrombopag and avatrombopag with a number of advantages over standard therapy are of great interest. These drugs are recommended for use in the second-line therapy and show high efficacy in patients with ITP, particularly in real clinical practice. In most cases TPO-RA provide stable and long-term remission of the disease, allowing you to reduce or discontinue the use of glucocorticosteroids and avoid splenectomy. Many studies of the mechanism of action, efficacy and toxicity of TPO-RA have been performed. The research results significantly expand our knowledge about these agents. This review provides comparative data of the TPO-RA safety and the main aspects of their clinical use. The features of the new drug avatrombopag, recently approved for use in the Russian Federation, are described. The overview presents the advantages and limitations of each drug, possible adverse events and methods for their control.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, romiplostim, eltrombopag, avatrombopag

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):109–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или первичная иммунная тромбоцитопения, — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников (мегакариоцитов), что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз. ИТП является частой причиной геморрагического синдрома различной степени выраженности [1].

При ИТП регистрируется изолированная тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ с наличием/отсутствием геморрагического синдрома. Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим, кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых оболочках, носовыми и десневыми кровотечениями, мено- и метроррагиями, реже — желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих кровоизлияний не превышает 0,5 % [2].

Этиология иммунной тромбоцитопении неизвестна

Иммунная тромбоцитопения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса иммуноглобулина G1 к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, в основном к гликопротеинам Пb/IIIa, реже к гликопротеинам Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI, и формированием комплекса антиген–антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ-рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение патологического комплекса антиген–антитело происходит путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксического лизиса Т-клетками. Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов [3].

Современные подходы к терапии пациентов с иммунной тромбоцитопенией

На сегодняшний день приняты подходы к терапии пациентов с ИТП на основе международных и российских клинических рекомендаций. Основная цель лечения — добиться устойчивого увеличения количества тромбоцитов, которое будет гемостатическим для отдельного пациента, при минимизации нежелательных явлений (НЯ) и обеспечении возможности достижения ремиссии. Наиболее часто ремиссию при ИТП определяют как количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии какого-либо специального лечения ИТП [4]. В 1-й линии терапии пациентам назначают глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон) и внутривенные иммуноглобулины. Эффективность 1-й линии составляет 70–80 %, однако ремиссия редко бывает продолжительной и у 70–80 % пациентов развивается рецидив заболевания. Терапия глюкокортикостероидами не должна превышать 2–3 нед из-за возможного развития тяжелых осложнений (гипергликемии, синдрома Иценко–Кушинга, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, тромбозов, остеопороза, депрессии, глаукомы, катаракты и др.). Побочные эффекты кортикостероидов превосходят их пользу в долгосрочной перспективе [1, 3].

Стандартом 2-й линии терапии являются агонисты рецепторов тромбопоэтина (аТПО-р) или спленэктомия [4].

Препараты, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину (эльтромбопаг, ромиплоstim, аватромбопаг), эффективны и безопасны как при кратковременной, так и при длительной терапии ИТП. Они обеспечивают высокую частоту ответа у 70–80 % пациентов и устойчивую ремиссию у 10–30 % пациентов. Ответ на длительное применение аТПО-р сохраняется 6–8 лет и более и позволяет уменьшить или прекратить применение кортикостероидов и иммунодепрессантов,

а также вдвое сократить число кровотечений [5]. В единичных случаях удается добиться стойкого ответа даже при отмене препаратов.

Несмотря на высокие результаты терапии аТПО-р, существуют ограничения к их применению. Так, ромиплостим вводится в виде еженедельных подкожных инъекций и у части пациентов возможны трудности с подбором дозы препарата и контролем ответа на терапию [6]. Элтромбопаг необходимо применять по крайней мере за 2 ч до или через 4 ч после употребления молочных продуктов или минеральных добавок,

содержащих поливалентные катионы (например, алюминия, кальция, магния, железа, селена, цинка), а также антацидов. Применение препарата элтромбопаг в дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (алюминий, магний), приводило к снижению AUC_{inf} (площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время», начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата) до бесконечности) препарата в плазме крови на 70 % и C_{max} (максимальная концентрация) на 70 % [7]. Таким образом, нарушение этих рекомендаций пациентами

Таблица 1. Структура и встречаемость нежелательных явлений, развившихся при лечении иммунной тромбоцитопении элтромбопагом, n (%) (адаптировано из [8])

Table 1. Structure and incidence of adverse events developed during treatment of immune thrombocytopenia with eltrombopag, n (%) (adapted from [8])

Нежелательное явление Adverse event	Плацебо (n = 29) Placebo (n = 29)	Элтромбопаг Eltrombopag		
		30 мг (n = 30) 30 mg (n = 30)	50 мг (n = 30) 50 mg (n = 30)	75 мг (n = 28) 75 mg (n = 28)
Всего Total	17 (59)	14 (47)	14 (47)	17 (61)
III–IV степени тяжести III–IV severity degree	4 (14)	2 (7)	4 (13)	3 (11)
Головная боль Headache	6 (21)	4 (13)	3 (10)	6 (21)
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы Increased aspartate aminotransferase levels	–	1 (3)	–	2 (7)
Запор Constipation	2 (7)	1 (3)	–	2 (7)
Усталость Fatigue	5 (17)	–	1 (3)	2 (7)
Сыпь Rash	1 (3)	1 (3)	–	2 (7)
Анемия Anemia	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
Диарея Diarrhea	2 (7)	–	–	1 (4)
Периферический отек Peripheral edema	2 (7)	–	1 (3)	1 (4)
Изменение вкуса Taste change	2 (7)	–	–	1 (4)
Вздутие живота Bloating	2 (7)	1 (3)	–	–
Артралгия Arthralgia	3 (10)	1 (3)	–	–
Носовое кровотечение Nose bleed	–	4 (13)	–	–
Геморрой Haemorrhoids	2 (7)	–	–	–
Боль в конечности Pain in limb	1 (3)	2 (7)	–	–

может привести к отсутствию ответа на терапию и риску развития геморрагического синдрома.

Необходимо отметить, что при неэффективности или непереносимости одного аТПО-р возможна эффективная смена на альтернативный. В многоцентровом исследовании США по переключению пациентов с ИТП с ромиплостима или элтромбопага на аватромбопаг у 93 % (41/44) пациентов был достигнут ответ (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), а у 86 % (38/44) пациентов – полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) [9].

При переходе на другой препарат побочные явления, обусловленные предшествующим, купируются у всех пациентов. У 50–80 % пациентов смена препарата приводит к прекращению колебаний количества тромбоцитов и получению ответа на терапию [10–12].

Безопасность агонистов рецепторов тромбопоэтина

Противопоказаниями к применению аТПО-р являются тромбоцитопения при миелодиспластическом синдроме, отягощенный тромботический анамнез, тяжелая печеночная недостаточность, беременность и период лактации. С осторожностью следует их применять при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.).

В клинических исследованиях ромиплостима и элтромбопага у пациентов с ИТП наиболее частыми НЯ были головная боль, усталость, носовые кровотечения и др. [8, 13]. Встречаемость и структура НЯ при применении элтромбопага изучались в исследовании J. V. Bussel и соавт. (табл. 1). Авторы отмечали сопоставимость встречаемости НЯ в группе плацебо и группах элтромбопага [8].

Структура и встречаемость НЯ при использовании ромиплостима изучались в исследовании D. J. Kuter и соавт. (табл. 2). Разницы встречаемости НЯ у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой не выявлено [13].

S. L. Corman и R. A. Mohammad провели анализ имеющихся данных о безопасности элтромбопага и выделили встречаемость НЯ на фоне его применения в дозе 50 мг у пациентов с ИТП по сравнению с таковой у пациентов, получающих плацебо. Наиболее часто встречающимися НЯ были тошнота и рвота – 6 и 4 % соответственно. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы отмечали в 2 % случаев, а развитие катаракты – в 3 %. Эти изменения не наблюдались у пациентов, которые получали плацебо. Авторы также отметили, что гепатотоксичность – изменение уровня печеночных трансаминаз – является характерным свойством элтромбопага и не встречается при использовании ромиплостима [14].

По данным Y. Zhang и J. M. Kolesar, которые провели анализ 153 публикаций, посвященных клиническому применению элтромбопага, наиболее серьезными НЯ, встречающимися у пациентов, получающих

Таблица 2. Структура и встречаемость нежелательных явлений, развившихся при применении ромиплостима у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой, n (%) (адаптировано из [13])

Table 2. Structure and incidence of adverse events developed when using romiplostim in patients with a preserved or removed spleen, n (%) (adapted from [13])

Нежелательное явление Adverse event	Плацебо (n = 41) Placebo (n = 41)	Ромиплостим (n = 84) Romiplostim (n = 84)
Головная боль Headache	13 (32)	29 (35)
Усталость Fatigue	12 (29)	28 (33)
Носовое кровотечение Nose bleed	10 (24)	27 (32)
Артралгия Arthralgia	8 (20)	22 (26)
Кровоподтек Bruise	10 (24)	21 (25)
Петехии Petechiae	9 (22)	14 (17)
Диарея Diarrhea	6 (15)	14 (17)
Инфекция верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	5 (12)	14 (17)
Головокружение Dizziness	0	14 (17)
Бессонница Insomnia	3 (7)	13 (16)
Миалгия Myalgia	1 (2)	12 (14)
Боль в спине Backache	4 (10)	11 (13)
Тошнота Nausea	4 (10)	11 (13)
Боль в конечности Pain in limb	2 (5)	11 (13)
Кашель Cough	7 (17)	10 (12)
Тревожность Anxiety	5 (12)	9 (11)
Кровоточивость десен Bleeding gums	5 (12)	9 (11)
Боль в животе Abdominal pain	0	9 (11)
Назофарингит Nasopharyngitis	7 (17)	7 (8)
Подкожное кровоизлияние Subcutaneous hemorrhage	6 (15)	6 (7)

это лекарственное средство, является фиброз костного мозга и гепатотоксичность, а наиболее частыми НЯ – тошнота и рвота, головная боль и усталость. Способность развивать катаракту была доказана в исследованиях на животных. В клинических исследованиях частота развития катаракты у пациентов, получающих элтромбопаг в течение 6 мес, была сопоставима с показателями у пациентов группы плацебо. При лечении элтромбопагом необходим контроль развития катаракты как минимум ежегодно [15].

D. Çekdemir и соавт. провели многоцентровое исследование безопасности элтромбопага у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (средний возраст 43,9 года). У 62 (21,8 %) из 285 пациентов отмечали НЯ. Наиболее частыми НЯ были головная боль (21,6 %), слабость (13,7 %), гепатотоксичность (11,8 %), тромбоз вен (4,2 %), тромбоз артерий (1,7 %) [16].

G. Moulis и соавт. сравнили встречаемость НЯ при использовании ромиплостима и элтромбопага. Частота встречаемости тромбозов обоих видов, неврологических НЯ, НЯ со стороны кожи и крови не различалась при использовании этих лекарственных средств. Единственная группа НЯ, в которой наблюдали различия, – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота встречаемости при использовании ромиплостима и элтромбопага составила 2,33 и 40 % соответственно ($p < 0,0001$) [17].

Аватромбопаг

Аватромбопаг – относительно новый аТПО-р с доказанной эффективностью при лечении пациентов с хронической ИТП, при использовании которого не отмечали НЯ, характерных для других представителей этой группы препаратов: катаракты, печеночной недостаточности и др.

W. Jurczak и соавт. в клиническом исследовании III фазы изучили частоту встречаемости НЯ у пациентов, получавших аватромбопаг (табл. 3). В основном исследовании наиболее частыми НЯ были головная боль и гематома, инфекция верхних дыхательных путей, артралгия и др. Частота НЯ, скорректированная по длительности терапии, была сопоставимой или ниже, чем в группе плацебо. Авторы отметили хорошую переносимость препарата [18].

Миелодиспластический синдром

На момент написания статьи в релевантных источниках литературы не найдено исследований, которые бы однозначно доказывали способность аТПО-р вызывать прогрессирование миелодиспластического синдрома [19]. По результатам метаанализа на небольшом количестве публикаций установили, что применение аТПО-р может приводить к снижению количества требуемых переливаний тромбоцитарной массы у пациентов с миелодиспластическим синдромом [20]. Доступны отчеты об отдельных случаях влияния элтромбопага на дифференцировку мегакариоцитов

с гиперэкспрессией факторов транскрипции. У пациентов без ответа на терапию отмечали гиперэкспрессию гена *Bcl-X* и других генов, регулирующих эритропоэз и метаболизм гема [21].

Тромбоэмболические события

Иммунная тромбоцитопения ассоциируется с повышенным риском тромбоза, тромботических и тромбоэмболических осложнений, и применение аТПО-р у пациентов следует контролировать в отношении потенциального развития данных осложнений.

Результаты некоторых долгосрочных нерандомизированных исследований показали, что пациенты с ИТП, получающие аТПО-р, имеют несколько большую частоту развития тромбоза, чем пациенты, которые применяют иммунодепрессанты [22]. Частота развития тромбоэмболических событий в долгосрочных исследованиях аватромбопага, элтромбопага и ромиплостима у больных ИТП сопоставима, оценивается примерно в 6–7 % и без четкой взаимосвязи между количеством тромбоцитов и риском тромбоза [7, 23–26].

В долгосрочных (≥ 6 мес) клинических исследованиях аватромбопага или элтромбопага частота развития тромбоэмболических явлений не повышалась по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо [10, 18, 25]. Однако следует отметить более высокий возможный риск тромбоэмболических событий у пациентов, получающих ромиплостим, по сравнению с группой плацебо, особенно у пациентов старше 60 лет.

Фиброз ретикулина

Данные большого числа пациентов, получавших аТПО-р, демонстрируют низкий риск фиброза ретикулина костного мозга (в целом обратимого) без повышенного риска фиброза коллагена [22]. Риск прогрессирования в миелоидные злокачественные новообразования у этих пациентов также низок. В большинстве случаев степень фиброза не меняется при лечении аТПО-р, но имеет небольшой непрогрессивный характер. Ретикулиновый фиброз (I степени или <II степени по Баумайстеру) наблюдается в 10–50 % случаев. Фиброз ретикулина тяжелой степени очень редко встречается в исследованиях аТПО-р [27].

Повышение уровня трансаминаз

Повышение уровня трансаминаз может отмечаться у 10 % пациентов, получающих элтромбопаг, и обычно наблюдается в 1-й год лечения пациентов с гипербилирубинемией, возникающей примерно в 4 % случаев при длительном применении [7, 27]. В период лечения элтромбопагом следует регулярно проводить анализы показателей функции печени [7].

В объединенном анализе 4 клинических исследований аватромбопага с включением 128 пациентов умеренные изменения (II–III степени) показателей функциональных тестов печени отмечались у 7 (5,5 %)

Таблица 3. Структура нежелательных явлений, развившихся при применении аватромбопага (адаптировано из [18])

Table 3. Structure of adverse events developed during the use of avatrombopag (adapted from [18])

Нежелательное явление Adverse event	Основное исследование Core trial				Основное исследование + расширение Core trial + expansion	
	Встречаемость, n (%) Incidence, n (%)		Частота, скорректированная по экспозиции, % Exposure-corrected incidence, %		Встречаемость, n (%) Incidence, n (%)	Частота, скорректированная по экспозиции, % Exposure-corrected incidence, %
	Плацебо Placebo	Аватромбопаг Avatrombopag	Плацебо Placebo	Аватромбопаг Avatrombopag		
Любое нежелательное явление Any adverse event	10 (58,8)	31 (96,9)	6,6	4,3	45 (95,7)	2,2
Головная боль Headache	2 (11,8)	12 (37,5)	1,3	1,6	14 (29,8)	0,7
Кровоподтек Bruise	4 (23,5)	10 (31,3)	2,6	1,4	19 (40,4)	0,9
Инфекция верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	1 (5,9)	6 (18,8)	0,7	0,8	11 (23,4)	0,5
Артралгия Arthralgia	0	4 (12,5)	0	0,5	5 (10,6)	0,2
Носовое кровотечение Nose bleed	3 (17,6)	4 (12,5)	2,0	0,5	8 (17,0)	0,4
Утомляемость Fatigue	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Кровоточивость десен Bleeding gums	0	4 (12,5)	0	0,5	8 (17,0)	0,4
Петехии Petechiae	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	0	2 (6,3)	0	0,3	9 (19,1)	0,4
Фарингит Pharyngitis	1 (5,9)	0	0,7	0	6 (12,8)	0,3
Гипертензия Hypertension	1 (5,9)	2 (6,3)	0,7	0,3	5 (10,6)	0,2
Назофарингит Nasopharyngitis	0	3 (9,4)	0	0,4	5 (10,6)	0,2
Любое серьезное нежелательное явление Any serious adverse event	1 (5,9)	9 (28,1)	0,7	1,2	15 (31,9)	0,7
Головная боль Headache	0	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Рвота Vomiting	0	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Снижение количества тромбоцитов Decreased platelet count	0	1 (3,1)	0	0,1	2 (4,3)	0,1

пациентов. При этом у большинства из них данные показатели вернулись к нормальным значениям без отмены терапии или снижения дозы препарата, а также не наблюдалось случаев отклонений IV степени или какого-либо повышения уровня билирубина. Таким образом, клинически значимой гепатотоксичности аватромбопага у взрослых с ИТП в клиническом исследовании не отмечалось [18]. При применении аватромбопага и ромиплостима в отличие от элтромбопага не требуется мониторинг функции печени [6, 23].

Развитие катаракты

О развитии катаракты сообщалось в 3 объединенных исследованиях элтромбопага у пациентов с хронической ИТП. В равной степени этот показатель был выше, чем в группе плацебо (8 % против 5 %) [7]. Частота развития катаракты при применении элтромбопага была сопоставима с таковой в группе плацебо [27].

В случае ромиплостима комплексный анализ безопасности в 14 клинических исследованиях выявил 34 случая катаракты (2,2 случая на 100 пациенто-лет) у больных, получавших ромиплостим, по сравнению с 1 случаем катаракты в объединенных контрольных группах (0,9 случая на 100 пациенто-лет) [27, 28].

В клинических исследованиях аватромбопага не сообщалось о развитии катаракты у пациентов, получавших данный препарат (табл. 4) [18].

В 2022 г. в России был зарегистрирован препарат аватромбопага Доптелет® (ООО «Сведиш Орфан Биовитрум АБ») для лечения тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени при подготовке к плановой инвазивной процедуре и с первичной хронической ИТП и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию [23]. На данный момент это единственный лекарственный препарат аватромбопага, зарегистрированный в России.

Таблица 4. Побочные эффекты агонистов рецепторов тромбопоэтина при лечении иммунной тромбоцитопении, зарегистрированные в клинических исследованиях [6, 7, 23, 24, 27, 28]

Table 4. Side effects of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of immune thrombocytopenia reported in clinical trials [6, 7, 23, 24, 27, 28]

Нежелательное явление Adverse event	Аватромбопаг Avatrombopag	Элтромбопаг Eltrombopag	Ромиплостим Romiplostim
Фиброз ретикулина Reticulin fibrosis	Не сообщалось Not reported	6 % пациентов за 2 года наблюдения 6 % of patients over 2 years of follow-up	6 % (8/142) в течение медианы периода наблюдения 69 нед 6 % (8/142) over 69 weeks median follow-up
Тромбозы/тромбоэмболические явления (артериальные или венозные) Thrombosis/thromboembolic events (arterial or venous)	7 % (9/128)	6 % (46/763)	5,9 % (39/653)
Повышение уровня печеночных трансаминаз Increased levels of liver transaminases	АЛТ – 3,1 % АСТ – 2,3 % ГГТ – 2,3 % ALT – 3.1 % AST – 2.3 % GGT – 2.3 %	АЛТ – 5 % АСТ – 4 % Билирубин – 4 % ALT – 5 % AST – 4 % Bilirubin – 4 %	Не сообщалось Not reported
Взаимодействие с катионами Interaction with cations	Нет хелатирующей способности No chelating ability	Хелаты с кальцием и железом Chelates with calcium and iron	Нет хелатирующей способности No chelating ability
Катаракта Cataract	Не сообщалось Not reported	7 %	До 9 % за период наблюдения 8 лет 2,2 случая на 100 пациенто-лет в объединенном анализе Up to 9 % over an 8-year follow-up period 2.2 cases per 100 patient-years in the pooled analysis
Изменение пигментации кожи Change in skin pigmentation	Не сообщалось Not reported	Постмаркетинговые сообщения о гиперпигментации и желтушности кожи Post-marketing reports of hyperpigmentation and jaundice of the skin	Не сообщалось Not reported

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.
Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltransferase.

Заключение

Иммунная тромбоцитопения — частая причина геморрагического синдрома различной степени выраженности. Терапией 1-й линии для данного состояния являются глюкокортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины, которые при снижении эффективности или при наличии большого количества НЯ заменяют терапией 2-й линии. К терапии 2-й линии относят аТПО-р и спленэктомию. Назначение аТПО-р обеспечивает лучшие результаты лечения и повышает качество жизни пациентов, а также позволяет избежать спленэктомии. Появление нового аТПО-р — аватромбопага — расширяет возможности врача в лечении больных хронической ИТП. Препарат может назначаться во 2-й линии терапии ИТП сразу после снижения эффективности препаратов 1-й линии, а также предыдущих аТПО-р, спленэктомии и при других ситуациях.

Важными преимуществами препарата являются возможность его приема с пищей вне зависимости от ее состава, широкий диапазон дозирования и отсутствие значимой гепатотоксичности.

Оценивая характеристики аТПО-р, следует учитывать не только фармакоэкономические, фармакокинетические, фармакодинамические и механические характеристики этих агентов, но и данные об эффективности и безопасности, а также предпочтения пациента в отношении пути введения, необходимость постоянного мониторинга количества тромбоцитов и контроль употребления определенных видов продуктов питания, ограничивающих эффективность аТПО-р. Таким образом, применение аТПО-р в качестве препаратов выбора во 2-ю линию терапии является клинически эффективным и экономически оправданным в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа [электронный ресурс]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/ (дата обращения 04.02.2024).
- Kovaleva L.G., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlhof's disease [electronic resource]. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/ (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения 04.02.2024).
- Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M. et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* 2021;32(2):216–26. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168
- Инструкция по медицинскому применению препарата Энплетт. Amgen Europe, Нидерланды. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/nplate__23142 (дата обращения 04.02.2024). Instructions for medical use of the drug Nplate. Amgen Europe, Netherlands. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/nplate__23142 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд. Novartis Pharma, Швейцария. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/revolade__23470 (дата обращения 04.02.2024). Instructions for medical use of the drug Revolade. Novartis Pharma, Switzerland. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/revolade__23470 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237–47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
- Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081
- Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv* 2020;4(2):252]. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S. et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol* 2020;188(3):450–9. DOI: 10.1111/bjh.16161
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2
- Corman S.L., Mohammad R.A. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist [published correction appears in *Ann Pharmacother* 2010;44(7–8):1352–3]. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):1072–9. DOI: 10.1345/aph.1P042
- Zhang Y., Kolesar J.M. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Ther* 2011;33(11):1560–76. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.004
- Çekdemir D., Güvenç S., Özdemirkıran F. et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol* 2019;36(4):230–7. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307
- Moulis G., Bagheri H., Sailler L. et al. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009–2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med* 2014;25(8):777–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.09.006
- Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183(3):479–90. DOI: 10.1111/bjh.15573
- Capecchi M., Serpenti F., Giannotta J. et al. Off-label use of thrombopoietin receptor agonists: case series and review

- of the literature. *Front Oncol* 2021;11:680411. DOI: 10.3389/fonc.2021.680411
20. Wang K., Shao Y., Li C. et al. Effect of thrombopoietin receptor agonist on health-related quality of life and platelet transfusion burden for patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2022;101(10):2219–29. DOI: 10.1007/s00277-022-04950-4
 21. Hernández-Sánchez J.M., Bastida J.M., Alonso-López D. et al. Transcriptomic analysis of patients with immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets* 2020;31(8):993–1000. DOI: 10.1080/09537104.2019.1702156
 22. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
 23. Инструкция по медицинскому применению препарата Допте-лет. Swedish Orphan Biovitrum Ab, Швеция. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/doptelet> (дата обращения 28.01.2024). Instructions for medical use of the drug Doptelet. Swedish Orphan Biovitrum Ab, Sweden. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/doptelet> (accessed 28.01.2024). (In Russ.).
 24. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A. et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013;91(5):423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181
 25. Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study [published correction appears in *Blood* 2018;131(6):709]. *Blood* 2017;130(23):2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707
 26. Kuter D.J., Newland A., Chong B.H. et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019;185(3):503–13. DOI: 10.1111/bjh.15803
 27. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
 28. Cines D.B., Gernsheimer T., Wasser J. et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol* 2015;102(3):259–70. DOI: 10.1007/s12185-015-1837-6

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; А.В. Захарова, О.П. Мадзяра, Р.В. Варданян: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; И.Н. Контиевский, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, Ю.Ю. Чукурина, О.Р. Журавлев, З.М. Харасова, Е.В. Трифонова, К.А. Белоусов, З.Р. Текеева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных; Е.В. Катаева, Л.В. Иваницкий, Н.В. Горгун: подготовка статьи.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing; T.A. Mitina: concept and design development, rationale for the article and verification of critical intellectual content; A.V. Zakharova, O.P. Madzyara, R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing; I.N. Kontievskii, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, Yu.Yu. Chuksina, O.R. Zhuravlev, Z.M. Kharasova, E.V. Trifonova, K.A. Belousov, Z.R. Tekeeva: data collection and processing, data analysis and interpretation; E.V. Kataeva, L.V. Ivanitskiy, N.V. Gorgun: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
 Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
 А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>
 О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>
 И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskii: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
 Р.В. Варданян / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
 Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>
 Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>
 Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>
 Л.В. Иваницкий / L.V. Ivanitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5761-7891>
 Ю.Ю. Чукурина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>
 О.Р. Журавлев / O.R. Zhuravlev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>
 Н.В. Горгун / N.V. Gorgun: <https://orcid.org/0009-0006-4201-3071>
 З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>
 Е.В. Трифонова / E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0002-1576-1449>
 К.А. Белоусов / K.A. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>
 З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>

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

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

Статья поступила: 05.02.2024. **Принята к публикации:** 29.02.2024.
Article submitted: 05.02.2024. **Accepted for publication:** 29.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Важные аспекты развития нарушения углеводного обмена у онкогематологических больных на фоне терапии глюкокортикостероидами: обзор литературы

Н. Т. Ватутин^{1,2}, Е. В. Складная^{1,2}, В. В. Грибов^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283003 Донецк, пр-кт Ильича, 16;

²ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283045 Донецк, пр-кт Ленинский, 47;

³Городская больница № 2 г. Макеевки; Россия, Донецкая народная республика, 286120 Макеевка, ул. Ферганская, 12

Контакты: Вадим Валентинович Грибов gribov_vv@bk.ru

Глюкокортикостероиды – высокоэффективные противовоспалительные и иммуносупрессивные средства. В терапевтическую практику препараты были внедрены с середины XX века и до настоящего времени широко используются в лечении различных заболеваний. Они являются неотъемлемой частью терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Одно из клинически значимых осложнений терапии глюкокортикостероидами – стероидиндуцированное нарушение метаболизма углеводов. Сахарный диабет – один из основных факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний, которые являются основной неонкологической причиной смерти населения и существенным осложнением терапии лиц со злокачественными новообразованиями. Раннее выявление заболевания и улучшение эффективности лечения повышают выживаемость пациентов с новообразованиями различных типов. Также важно уделять внимание повышению качества жизни онкологических больных после проведенного лечения.

Цель данного обзора – анализ особенностей патогенеза развития, а также предикторов раннего выявления и предупреждения развития возможных осложнений персистенции гипергликемии у онкогематологических больных.

Ключевые слова: глюкокортикостероид, стероидиндуцированное нарушение углеводного обмена, стероидиндуцированная гипергликемия, стероидиндуцированный сахарный диабет, фактор риска

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Грибов В.В. Важные аспекты развития нарушения углеводного обмена у онкогематологических больных на фоне терапии глюкокортикостероидами: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(2):118–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Important aspects of carbohydrate metabolism disorders development in hematology/oncology patients during therapy with glucocorticosteroids: a review of the literature

N. T. Vatutin^{1,2}, E. V. Sklyannaya^{1,2}, V. V. Gribov^{1,3}

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health of Russia; 16 Prospekt Ilyicha, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic, Russia;

²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; 47 Prospekt Leninskiy, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russia;

³City Hospital No. 2 of Makeevka; 12 Ferganskaya St., Makeevka 286120, Donetsk People's Republic, Russia

Contacts: Vadim Valentinovich Gribov gribov_vv@bk.ru

Glucocorticosteroids are highly effective anti-inflammatory and immunosuppressive agents. The drugs were introduced into therapeutic practice from the mid-20th century and are still widely used in the treatment of various diseases. They are an integral part of the treatment of patients with hematological malignancies. One of the clinically significant complications of glucocorticosteroid therapy is steroid-induced carbohydrate metabolism disorders. Diabetes mellitus is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases, which are the main non-oncological cause of death in the population and a significant treatment complication in patients with malignant neoplasms. Early detection of the disease and improved treatment efficiency increase the survival rate of patients with various types of neoplasms. It is also important to pay attention to quality of life improving in cancer patients after treatment.

The aim of this review is to analyze the pathogenesis features, as well as predictors of early detection and prevention of possible complications of persistent hyperglycemia in patients with hematological malignancies.

Keywords: glucocorticosteroid, steroid-induced carbohydrate metabolism disorder, steroid-induced hyperglycemia, steroid-induced diabetes mellitus, risk factor

For citation: Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Gribov V.V. Important aspects of carbohydrate metabolism disorders development in hematology/oncology patients during therapy with glucocorticosteroids: a review of the literature. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):118–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Введение

Злокачественные опухоли – широкомасштабная проблема современного практического и общественного здравоохранения в связи с их высокой распространенностью. В 2020 г. на территории России впервые было выявлено более полумиллиона случаев злокачественных новообразований. Доля гемобластов среди них составила 5 % [1]

Раннее выявление заболевания и улучшение эффективности проводимого лечения повышают выживаемость пациентов с новообразованиями различных типов. Также очень важно уделять внимание улучшению качества жизни онкологических больных.

Основными видами терапии онкогематологических заболеваний являются медикаментозное лечение, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом глюкокортикостероиды (ГКС) занимают особое место среди данных методов лечения. Они включены не только в протоколы системной цитостатической терапии, но также используются для предотвращения тошноты и рвоты, возникающих при химиотерапии. При поражении различных отделов центральной нервной системы ГКС могут использоваться при отеке мозга и повышенном внутричерепном давлении [2–6]. Также высокие дозы ГКС применяются для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» после ТГСК [2, 3, 7–9].

Повышение уровня глюкозы – одно из частых клинически значимых осложнений терапии ГКС, вызывающее существенные трудности лечения и снижающее качество жизни пациентов [9–16].

Гипергликемия и сахарный диабет (СД) входят в перечень основных факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний, которые являются главной неонкологической причиной смерти населения [5, 16–18]. Гипергликемия и СД – значимые осложнения терапии лиц со злокачественными новообразованиями.

Стероидиндуцированная гипергликемия (СИГГ) – патологическое состояние организма, развивающееся вследствие приема ГКС, при котором повышается уровень глюкозы крови выше верхнего референтного значения ($\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл)) у пациентов с предсуществующим СД или без него. Стероидиндуцированный СД (СИСД) определяется как хроническое повышение гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), вызванное применением ГКС [12, 13, 18, 19].

Помимо терапии ГКС у онкогематологических пациентов имеются и другие причины нарушения углеводного обмена, которые могут увеличивать риск развития стероидиндуцированного нарушения толерантности к глюкозе (СИНТГ). К таким причинам относят непосредственное влияние продуктов метаболизма опухолевых клеток, радиотерапию и химиотерапию [2–4, 8, 13, 17, 20–23].

Однако помимо перечисленных факторов риска, вероятно, имеются и другие причины, увеличивающие риск развития и тяжесть СИНТГ. В связи с этим требуется контроль метаболизма углеводов у онкологических пациентов, получающих лечение ГКС, для определения необходимой стратегии профилактики развития нежелательных явлений [5].

Эпидемиология

Практически во всех протоколах лечения лимфо-пролиферативных заболеваний (ЛПЗ) используются ГКС. Их прием является причиной развития ятрогенной гипергликемии и СД в 40–68 и 10–55 % случаев соответственно [6, 13, 18, 24–26].

В исследовании М.А. Weiser и соавт. оценили распространенность СИНТГ. Среди 278 взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получивших лечение по протоколу hyper-CVAD (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, дексаметазон) с чередованием со схемой MTX/Ara-C (метотрексат, цитарабин, метилпреднизолон) и достигших полной ремиссии, у 103 (37 %) больных был выявлен СД (уровень случайной сывороточной глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) более чем в 2 анализах). При этом СД в анамнезе имел место только у 20 (7 %) пациентов [27].

В исследовании J.G. Gonzalez-Gonzalez и соавт. 32 пациента с ОЛЛ/неходжкинскими лимфомами (НХЛ) получали лечение с включением высоких доз преднизолона (≥ 1 мг/кг/сут). Пациенты с ОЛЛ получали терапию ГКС непрерывно 6 нед, с НХЛ – циклами 12 нед. Частота СИГГ через 8 нед составила 68,7 % (22 из 32 пациентов), СИСД – 34,3 % [28].

Влияние менее агрессивной терапии ЛПЗ оценили S.Y. Lee и соавт. в ретроспективном исследовании с участием 80 пациентов с НХЛ, которые получали ГКС в составе схемы терапии СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) (медиана курсов терапии – 6). Во время лечения у 26 (32,5 %) пациентов был диагностирован СИСД [29].

В проспективном исследовании проводился скрининг 90 пациентов, получающих ГКС в рамках протоколов терапии по поводу ЛПЗ и первичных опухолей головного мозга, ТГСК. Гипергликемия была обнаружена у 58,9 % больных, гипергликемия, соответствующая СД, — у 18,9 % [3].

J. Vidler и соавт. изучили данные пациентов с впервые диагностированными ЛПЗ, которые получали высокие дозы ГКС, и выявили, что у 14 % из 34 больных были обнаружены эпизоды СИГГ во время курсов терапии, а у 30 % развился СИСД [10].

Более крупное исследование провели S.J. Nealy и соавт., которые ретроспективно оценили распространенность, факторы риска и возможные последствия СИГГ. В исследование были включены 168 пациентов, получавшие ГКС, включенные в схемы: ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) и СНОР при НХЛ; 7 + 3 (цитарабин, даунорубин) при остром миелоидном лейкозе; гипер-CVAD при ОЛЛ; а также мелфалан в режиме кондиционирования для аутологичной ТГСК при множественной миеломе (ММ). Терапию длительно действующими ГКС, чаще дексаметазоном, получали 82 % пациентов. Распространенность гипергликемии (уровень глюкозы >9,9 ммоль/л в первые 4 дня терапии) составила 39 %. У 25 % этих больных зафиксирована легкая степень гипергликемии (максимальный уровень глюкозы 9,9–11,0 ммоль/л), у 45 % — умеренная (11,0–16,5 ммоль/л), у 31 % — тяжелая (>16,5 ммоль/л). У 68 % пациентов с гипергликемией исследование проводилось по методу point-of-care, т.е. непосредственно в момент оказания медицинской помощи и/или диагностического поиска, непрерывно в течение суток. У этих больных ($n = 55$) уровень глюкозы, как правило, был высоким и возрастал в течение дня. Значимые различия в уровне глюкозы были выявлены между 2-м (выше) и 4-м (ниже) днями терапии ($p = 0,0015$). В течение дня значимые различия в уровне глюкозы наблюдались в первой (утром — 11,1 ммоль/л, после завтрака — 9,8 ммоль/л) и во второй (после ужина — 12,3 ммоль/л, перед сном — 11,9 ммоль/л) половине дня ($p < 0,0001$) [2].

Парапротеинемические гемобластозы также относятся к ЛПЗ. Стероиды играют важную роль в терапии этих заболеваний. В ретроспективном анализе проводился мониторинг 155 пациентов с впервые диагностированной ММ, которые получали лечение с включением ГКС (с учетом различных протоколов): 21 (13,5 %) — преднизолон, 134 (86,5 %) — дексаметазон. У 20 (12,9 %) пациентов развилась выраженная гипергликемия (≥ 200 мг/дл в течение ≥ 1 дня), у 44 (28,4 %) — умеренная (140–200 мг/дл в течение ≥ 2 дней). Статистически значимой взаимосвязи между различными видами ГКС и развитием гипергликемии не выявлено: 9,4 % для преднизолон и 13,4 % для дексаметазона ($p = 1,000$) [26].

Существуют немногочисленные исследования, направленные на оценку отсроченных результатов

(через 5–15 лет) лечения опухолевых заболеваний, в схемы которых входят ГКС.

Так, J. Gebauer и соавт. изучили данные медицинской документации 1033 пациентов, у которых были диагностированы опухоли центральной нервной системы (8,8 %), лимфома Ходжкина (ЛХ) (22,6 %) и НХЛ (68,6 %) за 5–15 лет до анализа, в целях выявления отсроченных побочных эффектов соответствующей терапии. Выраженный СД был обнаружен у 17,6 % пациентов. Самая высокая частота встречаемости выявлена у больных НХЛ — 21,1 %, у больных ЛХ она составила 9,4 %. Результаты исследования подтвердили, что частота развития СД у больных данной категории выше, чем во взрослой популяции Германии (17,6 % против 13,8 %) [20].

K. Hirabayashi и соавт. оценили отдаленные результаты применения ГКС в программах ТГСК. Авторы изучили данные 22 пациентов, которым проводилась аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) между 1996 и 2010 г. по поводу ОЛЛ ($n = 7$), острого миелоидного лейкоза ($n = 11$), билинейного острого лейкоза ($n = 2$), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза ($n = 1$). Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 5,1 (0,4–10,5) года, на момент первой алло-ТГСК — 7,4 (0,8–10,5) года. Медиана возраста, когда было отмечено нарушение метаболизма глюкозы, составила 14,1 (6,3–21,8) года, медиана времени от первой алло-ТГСК до нарушения — 5,9 (2,0–14,7) года. После 4–12 лет у 5 пациентов выборки был диагностирован СИСД (уровень глюкозы крови ≥ 200 мг/дл). В группу с нарушением толерантности к глюкозе (СИНТГ) (уровень глюкозы через 2 ч после приема глюкозы внутрь составил ≥ 140 мг/дл, уровень глюкозы натощак — > 100 мг/дл) были отнесены 5 пациентов. Остальные 12 пациентов составили группу с нормальным метаболизмом глюкозы. Совокупная заболеваемость СИСД и СИНТГ составила 11,6 % через 5 лет и 69,3 % через 10 лет после ТГСК [21].

Факторы риска

Основными факторами риска развития СИГГ и СИСД у онкогематологических больных, согласно данным литературы, являются:

- использование длительно действующих ГКС;
- возраст пациента;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- длительный прием ГКС.

S.J. Nealy и соавт. в исследовании также показали фармакодинамическую роль и значимость дозы различных типов ГКС. Так, доза длительно действующих ГКС (дексаметазона), в отличие от короткодействующих, была статистически значимо ассоциирована с гипергликемией во 2-й день терапии ($p = 0,004$). Каждое повышение дозы дексаметазона на 1 мг увеличивало уровень глюкозы на 0,714 ммоль/л. У пациентов без СД максимальный уровень глюкозы был статистически значимо выше у тех, кто получал ≥ 12 мг

препарата (8,7 ммоль/л против 9,6 ммоль/л; $p = 0,011$). Число пациентов с гипергликемией оказалось статистически значимо больше в группе, в которой доза дексаметазона была ≥ 12 мг (22 и 12 пациентов соответственно; $p = 0,001$). Между разными типами опухолей различий в значениях гликемии во время терапии ГКС не выявлено [2].

Влияние типа ГКС было выявлено в проспективном исследовании CCG-1922, в котором проводилась оценка эффективности лечения пациентов с ОЛЛ. Возраст пациентов составил от 1 до 10 лет. При анализе нежелательных явлений, связанных с приемом ГКС, исследователи обнаружили, что у пациентов, принимающих дексаметазон, статистически значимо чаще развивалась СИГГ, чем у тех, кто получал преднизолон ($p = 0,001$) [30].

Напротив, в метаанализе, сравнивающем эффективность и токсичность использования дексаметазона и преднизолона при индукционной терапии пациентов детского возраста с ОЛЛ, не было выявлено статистически значимых ($p > 0,05$) различий относительно развития СИСД [31].

На такой фактор риска, как возраст, обратили внимание В. Bielogai и О. Pinhas-Namiel в когортном ретроспективном исследовании, включившем 200 пациентов с ЛПЗ (ЛХ, НХЛ, хроническим лимфолейкозом, ММ и ОЛЛ). Была показана значимая связь возраста с частотой развития СИСД. Так, средний возраст больных, у которых не развился СИСД, составил $48,65 \pm 18,69$ года против $62,56 \pm 13,12$ года у больных с СИСД ($p < 0,001$). При этом ИМТ и окружность талии в данном исследовании не были статистически значимо связаны с СИСД [32].

К. Hirabayashi и соавт. в исследовании также выявили значимую роль возраста. Так, медиана возраста пациентов на момент первой алло-ТГСК была значимо выше в группе больных с СИСД и СИНТГ, чем в группе без СИНТГ: 9,1 (5,0–13,6) года против 5,3 (0,8–12,6) года ($p = 0,047$). Исследователи разделили пациентов на возрастные группы: < 6 и ≥ 6 лет на момент алло-ТГСК. Пациентов с СИСД и СИНТГ было больше в старшей группе ($p = 0,046$). Многовариантный анализ показал, что возраст ≥ 6 лет на момент первой алло-ТГСК является единственным статистически значимым фактором риска развития СИСД и СИНТГ ($p = 0,046$) [21].

Также влияние возраста на частоту развития СИГГ было доказано в ретроспективном исследовании [33]. В протокол анализа были включены 160 пациентов с НХЛ, получавшие терапию по схемам R-EPOCH (ритуксимаб + EPOCH) и R-CHOP (ритуксимаб + CHOP). У 47 % пациентов минимум 1 раз был выявлен эпизод СИГГ. По результатам многофакторного регрессионного анализа увеличение возраста на 10 лет приводило к росту частоты СИГГ на 40 % (отношение шансов 1,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,7; $p = 0,04$). Помимо возраста на частоту развития СИГГ оказывала влияние схема лечения R-EPOCH (отношение шансов 2,1; 95 % ДИ 1,1–4,0; $p = 0,04$) [33].

В когортном исследовании М. Dehghani и соавт. аналогично отметили значимость возраста как фактора риска развития СИНТГ. Проанализированы показатели углеводного обмена у 200 пациентов с ЛХ (18,5 %), НХЛ (37 %), хроническим лимфолейкозом (24,5 %), ММ (11,5 %), ОЛЛ (8,5 %), получавших ГКС в схемах противоопухолевого лечения. Средний возраст больных без СИСД составил $48,65 \pm 18,69$ года, с СИСД – $62,56 \pm 13,12$ года ($p < 0,001$). В данном исследовании ИМТ статистически значимо не различался у больных с СИСД и без него. В зависимости от заболевания распространенность нарушения углеводного обмена была выше в группе больных НХЛ (9 %), у пациентов с хроническим лимфолейкозом она составила 6,5 %, с ММ – 1,5 % [8].

Обращает на себя внимание исследование S. Y. Lee и соавт., которые выявили статистически значимую взаимосвязь между возрастом ≥ 60 лет и развитием СИСД ($p < 0,05$). Также на развитие СИСД достоверно влиял ИМТ > 30 кг/м² ($p < 0,05$) [29].

Значимость массы тела, помимо всего прочего, была показана в работе М.Т. К. Toyoshima и соавт. В пилотном поперечном проспективном исследовании авторы оценили уровень глюкозы с помощью устройства для непрерывного мониторинга CGMS (continuous glucose monitoring systems) у 15 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих ГКС в составе полихимиотерапии: 12 (80 %) – с НХЛ, 1 (7 %) – с ЛХ, 1 (7 %) – с болезнью Кастлемена, 1 (7 %) – с макроглобулинемией Вальденстрема. Использовались следующие протоколы полихимиотерапии: R-CHOP – у 6 (40 %) пациентов, IVAC модифицированный (этопозид, ифосфамид, месна, цитарабин) – у 2 (13,3 %), CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) – у 1 (6,7 %), R-CVP (ритуксимаб + CVP) – у 2 (13,3 %), R-hyper-CVAD (ритуксимаб + hyper-CVAD) – у 1 (6,7 %), GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) – у 1 (6,7 %), GIV (гемцитабин, ифосфамид/месна, винорелбин) – у 1 (6,7 %), GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин) – у 1 (6,7 %). Применяемые ГКС: преднизолон – 9 (60 %), дексаметазон – 6 (40 %). Циркадный паттерн уровня глюкозы возрастал днем и вечером: был выше у пациентов, принимающих преднизолон, в отличие от получающих терапию дексаметазоном, – в 17 ч $182,2 \pm 62,9$ и $144,5 \pm 68,6$ мг/дл ($p = 0,04$) и в 18 ч $172,5 \pm 53,2$ и $138,4 \pm 60,2$ мг/дл соответственно ($p = 0,03$). После отмены терапии ГКС в течение первых 24 ч средняя концентрация глюкозы в группе дексаметазона составила $93,5 \pm 16$ мг/дл, преднизолона – $105,3 \pm 22,7$ мг/дл ($p < 0,01$). Пол, возраст, концентрация глюкозы до начала терапии с включением стероидных гормонов статистически значимо не коррелировали с параметрами постоянного мониторингирования уровня глюкозы. Однако ИМТ статистически значимо коррелировал с медианой концентрации (значение уровня глюкозы при непрерывном мониторингировании), максимальной концентрацией и длительностью

повышенного уровня глюкозы >180 мг/дл (>10 ммоль/л) ($r = -0,802, p = 0,001$; $r = -0,857, p < 0,001$ и $r = -0,864, p < 0,001$ соответственно). Данное пилотное исследование нуждается в дальнейших наработках, в том числе в увеличении размера выборки пациентов, для получения статистически значимых коррелятивных связей СИГГ с возможными факторами риска [5].

В свою очередь, J.G. Gonzalez-Gonzalez и соавт. выявили, что непрерывная схема приема ГКС (относительный риск (ОР) 2,0; 95 % ДИ 1,29–3,1) была независимым фактором риска развития СИСД ($p = 0,003$). Возраст, ИМТ, окружность талии/бедра, черный акантоз, семейный анамнез СД в данной работе не показали значимого влияния. Частота развития СИГГ через 8 нед приема ГКС в непрерывном режиме составила 100 % против 50 % при циклическом режиме приема ГКС ($p = 0,003$). Среди них 7 и 5 случаев соответственно развития СИСД. При сравнении уровня базальной секреции инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), функции β -клеток поджелудочной железы НОМА (НОМА- β) в группах с непрерывным и циклическим режимами не выявлено статистически значимых различий. Авторы обращают внимание, что кумулятивная доза преднизолона была значимо выше у больных с развившейся гипергликемией, чем у пациентов с эугликемией, -2972 ± 1376 мг против 1500 ± 0 мг ($p = 0,002$). Кумулятивная доза преднизолона в случаях СИСД составила 3218 ± 1362 мг против 1500 ± 0 мг ($p = 0,0008$) [28].

Патогенез развития нарушения углеводного обмена

Основными механизмами повышения уровня глюкозы при использовании ГКС являются:

- снижение ответа клеток на действие инсулина;
- изменение работы белков-переносчиков глюкозы на мембране клеток;
- изменение конституциональных особенностей человека;
- дисфункция β -клеток поджелудочной железы с последующим снижением секреции инсулина;
- усиление глюконеогенеза.

G. Pagano и соавт. изучили влияние приема преднизолона в течение 7 дней на эффективность гипогликемического влияния инсулина у здоровых лиц. Авторы предположили, что средняя доза преднизолона (30 мг), вводимая в течение 7 дней, индуцирует резистентность к инсулину, характеризующуюся снижением периферической утилизации глюкозы (скорости метаболического клиренса) и повышенной выработкой глюкозы печенью у здоровых лиц. В ходе анализа удалось выявить значительное снижение скорости метаболического клиренса глюкозы после приема преднизолона при стабильном уровне инсулина в плазме крови. Данный факт указывает как на подавленный ответ (снижение максимального эффекта), так и на сни-

женную чувствительность клеток к инсулину. Следовательно, можно предположить, что дефект работы инсулина является как рецепторным, так и пострецепторным [34].

Считается, что привлечение переносчиков глюкозы GLUT4 (glucose transporter type 4, инсулинозависимый белок-переносчик глюкозы 4) к поверхности клеток в ответ на инсулин является основным событием в стимуляции транспорта глюкозы в скелетных мышцах, а также в других чувствительных к инсулину периферических тканях (жировой ткани и сердце). Избыток ГКС снижает стимулированное инсулином, IGF-I (инсулиноподобным фактором роста 1) и гипоксией поглощение глюкозы в скелетных мышцах, а также уменьшает ее поглощение даже при отсутствии инсулина. Предполагается, что ГКС могут снижать транспорт глюкозы в мышцах, по крайней мере частично, путем изменения субклеточной миграции GLUT4. Для проверки гипотезы о том, что ГКС ухудшают привлечение GLUT4 на клеточную поверхность S.P. Weinstein и соавт. изучили концентрацию GLUT4 на поверхности изолированных мышечных клеток крыс. Так, количество GLUT4 у крыс, получавших дексаметазон в течение 2 дней, выросло -126 ± 7 % против 100 ± 3 % в контрольной группе крыс без приема ГКС ($p < 0,005$). При стимуляции инсулином изолированной мышечной ткани крыс, которые получали дексаметазон, отмечалось снижение поглощения глюкозы путем GLUT4 на 48 ± 4 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Результаты данного исследования показывают, что ГКС снижают стимулированный инсулином транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки даже при повышении концентрации GLUT4 на цитоплазме мышечных клеток [35].

Воздействие избытка ГКС на жировую ткань является комплексным. Известно, что увеличивается отложение центрального жира (т.е. висцерального, брюшного, лицевого и затылочного), в то время как объем периферического жира уменьшается. Это может быть результатом противоположных эффектов ГКС, которые, с одной стороны, усиливают липолиз и подавляют липопротеинлипазу, тем самым высвобождая свободные жирные кислоты из периферического жира, с другой стороны, стимулируют дифференцировку преадипоцитов и усиливают поток субстрата в пользу глюконеогенеза и синтеза триглицеридов в центральном жире. Такие различия эффекта ГКС на висцеральную и периферическую жировую ткань связаны с повышенной экспрессией рецепторов к ГКС на висцеральной жировой ткани. Дополнительным важным фактором при ожирении, вызванном ГКС, является центральная стимуляция аппетита, опосредованная сложными взаимодействиями между реакциями гипоталамуса на ГКС, их воздействием на целевые нейромедиаторы, контролирующие аппетит, такие как нейропептид Y, а также центральными и периферическими эффектами на эндокринные медиаторы жирового происхождения,

такие как лептин. По мере созревания в адипоцитах возрастает концентрация фермента 11β -HSD1 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1), который восстанавливает подвергшиеся реактивации ГКС, что, в свою очередь, также стимулирует развитие жировой ткани. ГКС являются мощными стимуляторами секреции лептина из жировой ткани. Уровни сывороточного лептина повышены у экспериментальных животных непропорционально степени их ожирения, что свидетельствует о резистентности к лептину, наблюдаемой при ожирении человека. Вместе с этим отмечается снижение экспрессии инсулин-сенсibiliзирующего фактора адипонектина. Все эти данные демонстрируют порочный круг: ГКС стимулируют развитие жировой ткани – жировая ткань способствует реактивации ГКС. В конечном итоге изменение конституциональных особенностей человека приводит к стойкой СИГГ [36].

Классически гипергликемию, индуцированную СИГГ, связывают с прогрессирующим развитием резистентности к инсулину в периферических тканях, но в недавних исследованиях также указано на участие дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Кроме этого, ГКС могут также снижать массу β -клеток поджелудочной железы и влиять на биосинтез инсулина, по крайней мере частично индуцируя гибель клеток путем апоптоза.

М.М. Linszen и соавт. изучали влияние ГКС на культуру клеток INS-1E, секретирующую инсулин, полученную из инсулиномы крыс. В качестве контроля выступала культура клеток с предварительным введением RU486 (антагонист глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон)). Так, обработка клеток INS-1E преднизолоном не влияла на базальную секрецию инсулина, но приводила к дозозависимому и зависящему от времени ингибированию стимулированной глюкозой секреции инсулина и снижению уровня клеточного инсулина на 35 % от содержимого через 20 ч ($p < 0,05$). Экспрессия *PDX1* (pancreas duodenum homeobox 1), ключевого регулятора биосинтеза инсулина в β -клетках (он также играет важную роль в развитии поджелудочной железы и онтогенезе островковых клеток), была снижена при воздействии преднизолона по сравнению с контрольными клетками ($p < 0,05$). Уменьшение экспрессии *PDX1* проявлялось через 4 ч после добавления ГКС и достигало максимума через 12 ч. В соответствии с уменьшением содержания матричной РНК (мРНК) инсулина уровень белка инсулина также был значительно снижен через 12 ч после предварительного добавления ГКС по сравнению с контрольными клетками. Все эти вызванные преднизолоном снижения уровней *PDX1*, мРНК инсулина и белка инсулина были предотвращены предварительной обработкой RU486 ($p < 0,05$). Используя анализ профилирования микрочипов, авторы обнаружили, что преднизолон индуцирует зависящую от времени активацию компонентов деградации белка, ассоциированной с эндоплазматическим ретикуломом (ERAD),

EDEM1 и MAN1A1. Кроме этого, авторы также наблюдали значительное увеличение экспрессии мРНК *Calpain-10* в течение 4 ч после добавления преднизолона к клеткам INS-1E. Эта протеаза участвует в апоптозе, индуцированном давлением (например, необходимость в увеличении синтеза инсулина) на эндоплазматический ретикулум, посредством замедленной активации каспазы 3 и 12. Соответственно, значительное ГКС-рецептор-опосредованное увеличение активации расщепленной каспазы 3 было обнаружено в клетках INS-1E, обработанных в течение 20 ч преднизолоном. В настоящем исследовании сообщается, что хроническое воздействие ГКС снижает глюкозоиндуцированную секрецию инсулина (ГИСИ), базальный биосинтез инсулина и индуцирует маркеры апоптоза в секретирующих инсулин клетках INS-1E [37].

Похожее исследование в 2019 г. провели J.L.S. Esguerra и соавт. [38]. Были проанализированы показатели получавших преднизолон пациентов, ткань островков Лангерганса человека и крыс, линия β -клеток человека EndoC- β H1, подвергшиеся воздействию ГКС. Авторы обнаружили, что у пациентов, получавших терапию преднизолоном, уровень пептида С в сыворотке крови натошак снижался к концу интенсивного 2-недельного периода лечения высокими дозами ГКС ($p < 0,05$). Затем, чтобы определить, может ли ГКС непосредственно влиять на функцию β -клеток человека, авторы инкубировали изолированные ткани островков человека и линию β -клеток человека EndoC- β H1 в фармакологических концентрациях дексаметазона в течение 24 ч или 48 ч и обнаружили значительное снижение секреции инсулина при высоких концентрациях глюкозы ($p < 0,05$). Общее содержание инсулина оценивалось во всех экспериментах по его секреции с участием клеточных линий; существенных различий не наблюдалось независимо от лечения.

Глюкокортикостероиды действуют как лиганды, связывающие цитозольный ГКС-рецептор, который затем транслоцируется в ядро и взаимодействует в промоторных областях ДНК, специфически связываясь с мотивом последовательности, так называемым элементом глюкокортикоидного ответа (GRE), или с отрицательными участками GRE (nGRE), что приводит либо к активации, либо к инактивации генов. В присутствии антагониста ГКС RU486 обнаружилось частичное снижение воздействия дексаметазона на ГИСИ как в островках человека, так и в клетках EndoC- β H1, хотя полное восстановление было более очевидным в линии β -клеток.

Другим регулятором ГКС-сигнализации является некодирующая РНК *GAS5* (growth arrest-specific 5), которая непосредственно взаимодействует с ГКС-рецептором в его ДНК-связывающем домене при воздействии дексаметазона, следовательно, действуя как рибосупрессор ГКС-рецептора. Воздействие дексаметазона на β -клетки человека EndoC- β H1 приводило к снижению уровня *GAS5*, который восстанавливался

в присутствии RU486. Однако в островках человека авторы не наблюдали значительного снижения уровня *GAS5* при лечении дексаметазоном, возможно из-за вклада других типов эндокринных островковых клеток в экспрессию *GAS5*. Действительно, анализ данных одноклеточного РНК-секвенирования поджелудочной железы показывает почти равные уровни *GAS5* в α - и β -клетках, который также присутствует в других эндокринных и даже неэндокринных типах клеток. Чтобы исследовать, способствует ли снижение уровня *GAS5* во время лечения дексаметазоном нарушению ГИСИ, исследователи нейтрализовали *GAS5* с помощью LNA-гапмеров против *GAS5*. Тем самым было достигнуто снижение уровня *GAS5* более чем на 60 % в клетках EndoC- β H1 ($p < 0,05$), что привело как к нарушению секреции инсулина при высокой концентрации глюкозы (20 ммоль/л) ($p < 0,05$), так и к усилению апоптоза ($p < 0,05$). Выключение *GAS5* или лечение дексаметазоном приводило к аналогичным нарушениям секреции инсулина при значительной стимуляции глюкозой, что подразумевает совпадающую роль в стимулированной секреции β -клеток.

Чтобы выяснить потенциальную совместную регуляцию некодирующей РНК *GAS5* с другими генами, кодирующими белок, в островках человека, авторы провели анализ совместной экспрессии с использованием данных РНК-секвенирования. Наблюдались значимые отрицательные корреляции РНК *GAS5* с уровнями мРНК транскрипционных факторов *PDX1* и *NKX6-1*, экзцитотического гена синаптоагмина 13 (*SYT13*), ГКС-рецептора и положительная корреляция с *SGK1*. *PDX1* является фактором транскрипции, необходимым как для дифференцировки β -клеток, так и для секреции инсулина, в то время как *NKX6-1* необходим для биосинтеза инсулина, секреции и пролиферации β -клеток. *SYT13* является членом семейства белков синаптоагмина, который, возможно, участвует в транспорте инсулиновых пузырьков, прикрепляющихся к плазматической мембране. Оказалось, что экспрессия *SYT13* отрицательно коррелирует с изменениями донорского гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), в то же время положительно коррелируя с ГИСИ, что было дополнительно подтверждено снижением ГИСИ в клетках INS-1 832/13 после выключения *SYT13*. Также было продемонстрировано, что ГКС непосредственно ингибируют ГИСИ *in vivo*, что делает β -клетки одной из важных мишеней диабетогенного действия ГКС. Аномально повышенная экспрессия *SGK1* в β -клетках поджелудочной железы приводит к усилению регуляции чувствительных к напряжению каналов Kv1.5, гиперполяризации и снижению поступления Ca^{2+} через потенциал-управляемые каналы Ca^{2+} , способствуя нарушению секреции инсулина, наблюдаемому при выключении *GAS5*. Влияние обработки дексаметазоном на экспрессию ГКС-рецепторов, *SGK1*, *PDX1*, *NKX6-1* и *SYT13* как в островках человека, так и в клетках EndoC- β H1 было обратимым

в присутствии ингибитора ГКС-рецепторов RU486 ($p < 0,05$), подтверждая регуляцию этих генов посредством передачи сигналов от ГКС к ГКС-рецептору. В итоге авторы пришли к выводу, что ГКС-опосредованное подавление *GAS5* в β -клетках может привести к подавлению белков, важных для функционирования β -клеток и, следовательно, к негативному воздействию ГКС на ГИСИ [38].

На клеточном уровне ГКС повышают выработку эндогенной глюкозы непосредственно за счет активации множества генов, участвующих в метаболизме углеводов в печени, что приводит к началу либо к усилению глюконеогенеза [12]. В исследовании L. Wu и соавт. с помощью транскриптомного и эпигеномного анализов 2 мышинных моделей (мышь первой модели принимали дексаметазон, вторая модель – контрольная) обнаружили *Gadd45 β* -зависимый путь, стимулирующий выработку глюкозы печенью. Следует отметить, что данный скрининг выявил выраженную повышенную регуляцию экспрессии *Gadd45 β* в печени мышей, получавших ГКС, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Так, *Gadd45 β* способствует деметилированию ДНК промотора *PGC-1 α* (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) в сочетании с *TET1* (ten-eleven translocation 1), тем самым стимулируя экспрессию *PGC-1 α* для активизации глюконеогенеза. Анализ результатов показал, что сверхэкспрессия *Gadd45 β* *in vivo* или в культивируемых гепатоцитах приводит к стимуляции глюконеогенеза в печени. Напротив, мыши с отсутствием *Gadd45 β* , специфичного для печени, были устойчивы к диете с высоким содержанием жиров или стресс-индуцированной гипергликемии. В совокупности эти результаты раскрывают эпигеномную сигнатуру, включающую деметилирование *Gadd45 β* /*TET1*/ДНК в метаболизме глюкозы в печени, что позволяет идентифицировать патогенетические факторы при СИНТГ [7].

Повышение уровня глюкозы крови у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями может возникать не только как следствие приема ГКС, но и в контексте предсуществующего диабета, обычно заранее нераспознанного, преддиабета, а также стресс-индуцированной гипергликемии, что само по себе может отражать лежащую в основе нарушения углеводного обмена дисфункцию β -клеток поджелудочной железы [2, 4, 5, 13, 18, 24, 39]. Также известно, что сами по себе опухолевые клетки могут повышать риск развития СД [2, 4]. Одной из причин развития инсулинорезистентности является так называемая опухолевая кахексия. Она развивается у 30–90 % больных со злокачественными новообразованиями [40].

Влияние гипергликемии на течение основного заболевания

В контексте конкретных неблагоприятных влияний уже развившейся гипергликемии, а именно снижения иммунного ответа, существуют данные о том, что

непосредственно гипергликемия оказывает отрицательное воздействие на иммунную систему. Повышенный уровень глюкозы производит угнетающее действие на клеточный иммунитет посредством снижения хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза, и в конечном итоге сама по себе микробная деятельность ведет к ухудшению нейтрофильной активности [13, 33]. Результаты исследований *in vitro* показали, что концентрация глюкозы ≥ 200 мг/дл в течение 30 мин ведет к снижению нейтрофильной респираторной активности и *in vivo* концентрация глюкозы ≥ 500 мг/дл ухудшает врожденную иммунную защиту от инфекционных агентов [33].

В ретроспективном исследовании S. H. Jung и соавт. проанализировали медицинские учетные записи 155 пациентов с впервые выявленной ММ, получавших индукционный курс полихимиотерапии с включением ГКС (дексаметазона или преднизолона), для определения влияния СИНТГ на течение гематологического заболевания. Тяжелая инфекция развилась у 28 (18,1 %) пациентов, из них клинически подтвержденный инфекционный процесс был выявлен у 25 (16,1 %) больных, микробиологически выделенный патоген из гемокультуры – у 3 (1,9 %). Самым частым проявлением инфекции выступала пневмония (у 20 (71,7 %) пациентов). У 20 (12,9 %) пациентов развилась выраженная гипергликемия (≥ 200 мг/дл) в первые 60 дней индукционной терапии; у 44 (28,4 %) – умеренная (140–200 мг/дл). Тяжелая инфекция чаще выявлялась у больных с выраженной гипергликемией. При однофакторном анализе значимым предиктором ($p < 0,001$), ассоциированным с тяжелой инфекцией, выступила выраженная гипергликемия. При мультивариабельном анализе также выраженная гипергликемия (ОР 7,846; 95 % ДИ 2,512–24,503; $p < 0,001$) статистически значимо была связана с развитием тяжелого инфекционного процесса [26].

Еще одно отрицательное влияние нарушения углеводного обмена – острая гипергликемия, вызывающая оксидантный стресс и эндотелиальную дисфункцию посредством активации НАДФН-оксидазы (никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза), что, в свою очередь, нарушает метаболизм организма в целом, а также снижает эффективность лечения онкологического заболевания [41].

Существуют данные, что гипергликемия также может влиять на пролиферацию лейкоэмических клеток. Известно, что опухолевые клетки имеют измененный метаболизм, характеризующийся повышенным поглощением глюкозы для усиленного синтеза нуклеиновых кислот. Это считается одним из механизмов, поддерживающих пролиферацию злокачественных клеток. При исследовании культивированных K562 человеческих бластных миелоидных клеток J. Vogel и соавт. установили, что ингибитор протеинкиназы STI571 регулирует пролиферацию лейкоэмических клеток путем изменения утилизации глюкозы для различ-

ных промежуточных метаболических стадий, включая синтез РНК. Кроме этого, результаты показывают, что ингибирование образования рибозы из глюкозы является центральным метаболическим механизмом, посредством которого STI571 регулирует рост лейкозных клеток [27, 42].

Особенности диагностики стероидиндуцированного нарушения толерантности к глюкозе

У амбулаторных больных уровень сывороточной глюкозы стандартно исследуется утром натощак. Однако после рекомендованного приема ГКС утром (особенно преднизолона) СИГГ обычно появляется позднее – днем или вечером. Следовательно, эпизоды гипергликемии могут быть не установлены. У стационарных больных существует возможность исследовать уровень глюкозы при необходимости (point-of-care) либо проводить длительный мониторинг гликемии, что очень полезно для своевременного начала гипогликемической терапии [5, 18].

Согласно результатам исследований, отличительной чертой СИГГ/СИСД является то, что стероиды вызывают преимущественно постпрандиальную гипергликемию, следовательно, определение уровня глюкозы стандартно натощак – недостоверный критерий диагностики [43–45]. Наиболее точный признак СИНТГ у большинства – это уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) в любое время суток [10, 12, 13, 18, 19, 39].

Рутинное исследование HbA_{1c} оправданно только у тех пациентов, которые принимают терапию ГКС более чем 2 мес непрерывно. Еще одной особенностью диагностики СИСД является то, что у онкогематологических пациентов ряд факторов может снижать достоверность определения уровня HbA_{1c} . К таким факторам относят гемоглобинопатии, почечную недостаточность, анемию, недавние переливания крови. Альтернативой анализа на HbA_{1c} может стать исследование уровня фруктозамина [18, 46]. Это показатель неферментативного гликирования белков плазмы крови человека (в основном альбуминов, а также глобулинов и липопротеинов), которые не подвержены изменениям вследствие гематологической патологии. Неиммуноглобулиновые белки сыворотки крови имеют гораздо более низкий период полураспада, приблизительно 14–21 день. Измерение уровня фруктозамина дает информацию о контроле уровня глюкозы в течение предыдущих 2–3 нед. Другим важным отличием от HbA_{1c} является скорость неферментативного гликирования альбумина, которая примерно в 9–10 раз выше, чем у HbA_{1c} . Соответственно, исследование фруктозамина дает возможность обнаружить проявления гипергликемии в более ранние сроки [46].

Перечисленные методы диагностики не могут достоверно регистрировать транзиторную гипергликемию. Для более точного исследования можно применить

CGM13. Прибор состоит из погруженного в подкожную клетчатку сенсора, который проводит мониторинг уровня глюкозы через определенные интервалы в заданном промежутке времени, а затем передает полученные значения на записывающее устройство. Данная система позволяет глубже понимать метаболизм глюкозы в организме в течение дня, а также помогает своевременно предотвращать развитие гипо- либо гипергликемии [5, 47, 48].

Принципы терапевтического воздействия

С учетом возможных нежелательных последствий гипергликемии при применении ГКС возникает необходимость сахароснижающей терапии. С клинической точки зрения оправданным считается начало лечения, когда уровень глюкозы натощак составляет $\geq 7,7$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) и после еды – $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл). В случаях постоянного длительного приема кортикостероидов в стабильной дозировке для терапии необходимо придерживаться следующих уровней глюкозы: натощак $\geq 7,2$ ммоль/л (≥ 130 мг/дл) и после еды ≥ 10 ммоль/л (≥ 180 мг/дл), а также уровня $HbA_{1c} > 7\%$ [18].

Начальным этапом контроля гликемии у пациентов с любым типом нарушения углеводного обмена, в том числе СИСД, является коррекция образа жизни – адекватная физическая активность и диета с ограничением потребления быстроусвояемых углеводов [18]. Однако рекомендации по поводу физических упражнений не могут применяться для пациентов с онкогематологической патологией в связи с тяжестью их состояния, развитием эндо- и экзогенной интоксикации. В данном случае предпочтительнее использовать медикаментозную терапию.

Препаратами выбора считаются гипогликемические средства, повышающие чувствительность клеток к инсулину, – метформин и в случаях непереносимости или противопоказаний к нему препараты из группы тиазолидиндионов [18]. Согласно концепции о том, что гипергликемия во время приема ГКС развивается преимущественно во второй половине дня, сахароснижающая терапия должна быть направлена на уровень гликемии именно в этот промежуток времени, следовательно, не влиять на нее в ночное время и натощак [12, 39].

В проспективном рандомизированном исследовании L.A. Ochola и соавт. изучали возможность профилактического применения метформина у онкогематологических пациентов, получающих цитостатическую терапию с включением ГКС. Участники были разделены на 2 группы: пациенты, получающие стандартную терапию (контрольная группа) и стандартную терапию + метформин. В контрольной группе СИГГ развилась в 72,2 % случаев, в группе метформина – в 14,3 %. Исследователи выявили, что применение метформина в течение 4 нед снижает риск развития СИГГ на 80,4 % (95 % ДИ 23,6–94,9 %) [11].

Также эффективность профилактики СИСД и СИГГ с применением метформина была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. В группе метформина 17 пациентов получали данный препарат в дозе 850 мг/сут в течение недели, затем 850 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед совместно с ГКС. В группе плацебо 12 пациентов получали только ГКС. Так, в группе метформина уровень глюкозы не повышался после приема ГКС по сравнению с исходным значением ($p = 0,83$), в группе плацебо было выявлено статистически значимое повышение ($p = 0,01$). После 4 нед приема ГКС у пациентов группы плацебо уровень глюкозы натощак и НОМА-IR были статистически значимо выше ($p = 0,01$, $p = 0,035$ соответственно) по сравнению с группой метформина [49].

Известно, что почечная недостаточность является относительным противопоказанием к применению метформина в связи с повышением риска развития лактат-ацидоза [18]. Соответственно, необходимо соблюдать осторожность при применении метформина в случаях повышенного риска развития почечной недостаточности, например у больных ММ.

К терапии 2-й линии относят препараты группы тиазолидиндионов, сульфонилмочевины (глибенкламид), глинидины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (эксенатид), а также инсулинотерапию. При использовании данных лекарственных веществ необходимо учитывать повышенный риск развития гипогликемии, особенно в ночное время [18].

Тиазолидиндионы также могут улучшать показатели, ассоциированные с диабетом, посредством антагонистического эффекта к ГКС-индуцированной резистентности к инсулину, а также в связи с предотвращением негативного влияния ГКС на функцию β -клеток поджелудочной железы [12, 14, 18].

Установлено, что ГКС оказывают мощное воздействие на сигнальные пути рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). Считается, что ГКС могут непосредственно регулировать экспрессию PPAR на уровне транскрипции. Данные рецепторы, будучи связанными со своими лигандами, оказывают большое влияние на углеводный обмен благодаря способности регулировать транскрипцию генов. Тиазолидиндионы действуют как лиганды для PPAR- γ и благодаря этому эффективно способствуют контролю гипергликемии.

С учетом того факта, что ГКС и тиазолидиндионы могут взаимодействовать на уровне сигнальных систем PPAR, S.M. Willi и соавт. изучали способность троглитазона реверсировать СИСД. В исследование вошли 7 женщин с СИСД, длительно принимавшие ГКС. Показатели гликемии улучшились на фоне лечения тиазолидиндионами со значимым снижением уровня HbA_{1c} с $7,8 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$) и сыровоточного фруктозамина с 247 ± 32 до 217 ± 22 ммоль/л ($p < 0,01$) [50].

Препараты сульфонилмочевины, такие как гликлазид, повышающие секрецию инсулина, не являются специфичными для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Будучи длительно действующими препаратами, они могут быть ассоциированы с развитием гипогликемии, особенно если пациент нерегулярно питается. В случае приема коротко- или среднедействующих ГКС 2 раза в день или более либо длительно действующего дексаметазона назначение препаратов сульфонилмочевины может быть полезной опцией, так как их гипогликемический эффект длится 24 ч [18].

Глинидины, также повышающие секрецию инсулина, позволяют подбирать минимальную эффективную дозу вследствие своего немедленного действия и короткой продолжительности эффекта, что дает возможность адаптироваться к гипергликемическому профилю ГКС и снижает риск развития гипогликемии по утрам, совпадающей с исчезновением гипергликемического действия кортикостероидов [18].

Препараты на основе инкретина (гормоны, повышающие уровень инсулина в крови в ответ на прием пищи), такие как агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4, контролируют уровень глюкозы посредством стимуляции инсулина и ингибирования секреции глюкагона. Такие лекарственные средства могут быть препаратами выбора из-за их немедленного начала действия, влияния на постпрандиальную гликемию и низкий риск развития гипогликемии [18].

Терапия инсулином часто необходима, когда гипергликемия возникает в результате комбинации эффектов инсулинорезистентности, вызванной ГКС, и ингибирования синтеза и высвобождения инсулина. Курсовой прием ГКС является наиболее распространенным в программах лечения онкогематологических больных. Данный тип схемы приема ГКС может привести к тяжелой гипергликемии с быстрым снижением уровня глюкозы в ответ на отмену препарата. В зависимости от продолжительности приема ГКС такая гипергликемия является временной. Следовательно, оптимальный гипогликемический препарат должен быть сильным, немедленного действия и с неограниченным гипогликемическим потенциалом для контроля быстро развившейся гипергликемии [18].

К. Чу и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование для выяснения, может ли повышение качества контроля гликемии с помощью интенсивной инсулинотерапии улучшить клинические исходы ОЛЛ по сравнению с традиционной терапией СД у пациентов с гипергликемией и ОЛЛ после терапии по программе hyper-CVAD. Средние показатели глюкозы были статистически значимо ниже в группе интенсивной терапии инсулином, чем в группе контроля ($p = 0,019$). Также авторы оценили молярное

отношение инсулина к пептиду С (И/С), применяя 2 стандартных отклонения выше среднего показателя этнической группы с самым большим И/С (0,175) в качестве порогового значения, выше которого подразумевается значительное использование экзогенного инсулина. В качестве непрерывных переменных наблюдались значительная отрицательная корреляция ($r = -0,33$) общей выживаемости с И/С (корреляция Пирсона $p = 0,023$) и значительная отрицательная корреляция ($r = -0,31$) продолжительности полной ремиссии с И/С (корреляция Пирсона $p = 0,045$). И/С является значимым предиктором общей выживаемости, продолжительности полной ремиссии и выживаемости без прогрессирования. Общая выживаемость была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,012$). Однолетняя общая выживаемость пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 44,4 % по сравнению с 81,6 % у больных с И/С $<0,175$. Продолжительность полной ремиссии была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,025$). Однолетняя продолжительность полной ремиссии у пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 50 % по сравнению с 88,4 % у больных с И/С $<0,175$. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0048$). Однолетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 33,3 % по сравнению с 80 % у больных с И/С $<0,175$. В отличие от экзогенного инсулина использование метформина и/или тиазолидиндиона во время химиотерапии значимо ($p = 0,046$) повышало выживаемость без прогрессирования. Таким образом, улучшение гликемического контроля с использованием интенсивного режима применения инсулина не увеличивает выживаемость, а экзогенный инсулин, как оказалось, связан с неблагоприятным исходом ОЛЛ [15].

Похожие данные об использовании инсулинотерапии при СИГГ/СИСД у пациентов с ММ на индукционном этапе полихимиотерапии получены в проспективном анализе W. Wu и соавт. Так, инсулинотерапия значимо ($p < 0,001$) снижала общую выживаемость (медиана 57,0 мес) в сравнении с пациентами, не получившими инсулин (медиана 101 мес). В отличие от случаев использования метформина, которое значимо ($p = 0,034$) ассоциировано с более длительной общей выживаемостью (медиана 74,3 мес), без метформина медиана общей выживаемости составила 60,1 мес. В данном исследовании использование тиазолидиндионов и других гипогликемических агентов не было значимым предиктором общей выживаемости. Также было выявлено значимое ($p = 0,007$) увеличение смертности из-за прогрессирования заболевания у пациентов, использовавших инсулин или его аналоги, по сравнению с больными, не применявшими их. Значимых изменений показателей смертности при использовании других гипогликемических препаратов не выявлено [51].

Прогноз

Гипергликемия у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями ассоциируется с неблагоприятным исходом. Часто возникают инфекционные осложнения, вплоть до развития сепсиса. Вторым по частоте осложнением является развитие диабетического кетоацидоза. Нарушение углеводного обмена ведет к повышению токсичности химиопрепаратов. Это приводит к увеличению продолжительности госпитализации, что, в свою очередь, чревато определенными отрицательными последствиями. Также установлено снижение продолжительности полных ремиссий у онкогематологических больных. В конечном итоге отмечается увеличение смертности пациентов [2–6, 11, 13, 15, 18, 19, 24, 26, 51, 52].

О длительности ремиссий сообщается в исследовании М.А. Weiser и соавт. У пациентов с гипергликемией по сравнению с больными с эугликемией оказались короче продолжительность полных ремиссий (24 мес против 52 мес; $p < 0,001$) и медиана выживаемости (29 мес против 77 мес; $p < 0,001$). Пациенты с гипергликемией более подвержены риску развития инфекций (71,8 % против 56,0 %; $p = 0,009$) и сепсиса (38,8 % против 21,1 %; $p = 0,03$) [27].

В мультивариабельном регрессионном анализе, проведенном S.J. Nealy и соавт., отмечено, что гипергликемия является предиктором увеличения продолжительности госпитализации у пациентов с ОЛЛ ($p = 0,03$), но не с другими опухолями, а также у больных после аутологичной ТГСК ($p = 0,008$) [2].

Влияние гипергликемии на выживаемость показано в ретроспективном анализе данных 283 пациентов с острым миелоидным лейкозом. Результаты продемонстрировали, что по мере увеличения уровня глюкозы возрастает смертность. Значения уровня глюкозы пациента за время госпитализации были усреднены. Затем больные были сгруппированы по децилям и рассчитаны показатели смертности. Выявлена взаимосвязь между тенденцией среднего уровня глюкозы и коэффициента смертности (нескорректированный ОР 1,38 на дециль; 95 % ДИ 1,23–1,55; $p < 0,001$) [53].

К. Чу и соавт. также оценили влияние гипергликемии на исход заболевания. В мультивариабельном анализе прогностических факторов было выявлено, что общую выживаемость значимо снижали И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0016$) и средний уровень глюкозы ≥ 180 мг/дл ($p = 0,0236$). Снижению выживаемости без прогрессирования способствовали И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0002$) и средний уровень глюкозы ≥ 180 мг/дл ($p = 0,0249$). Напротив, И/С являлось единственным значимым ($p = 0,0042$) фактором прогноза низкой продолжительности полной ремиссии [15].

В проспективном исследовании W. Wu и соавт. проанализированы данные 1083 пациентов с впервые выявленной ММ, получавших высокие дозы ГКС в составе полихимиотерапии. Частота полной ремиссии после индукционной терапии составила 20,4 % (70 из

344) у пациентов с развившимся СИСД, что статистически значимо ($p = 0,003$) отличалось от аналогичного показателя у больных без СД/гипергликемии (28,7 % (173 из 603)). Бинарная логистическая регрессия показала, что СИСД был значимо ассоциирован со снижением вероятности полной ремиссии ($p = 0,008$; ОР 0,672; 95 % ДИ 0,901–0,501). Средняя концентрация глюкозы ≥ 120 мг/дл была ассоциирована с низкой общей выживаемостью, такие же результаты получены у пациентов с гликемией ≥ 200 мг/дл. У пациентов с СИСД значимо снижалась выживаемость (медиана общей выживаемости 65,4 мес против 98,7 мес). Авторы обнаружили, что СИСД является значимым предиктором снижения общей выживаемости ($p < 0,001$, медиана общей выживаемости 62,8 мес). При анализе смертности из-за прогрессирования заболевания выявлено, что у пациентов с СИСД по сравнению с пациентами без диабета показатели смертности были статистически значимо выше ($p < 0,001$) [51].

Есть исследования, в которых доказано, что при повышении уровня глюкозы крови на каждые 1 ммоль/л (18 мг/дл) увеличиваются показатели смертности на 10 % [13].

Обсуждение

Таким образом, изучая данные мировых источников литературы, можно наблюдать тенденцию к росту заболеваемости онкогематологической патологией, что, несомненно, связано с ухудшением состояния окружающей среды, а также с повышением психоэмоциональной нагрузки на человека. Однако на современном этапе развития медицины имеется достаточно широкий выбор методов лечения злокачественных новообразований кроветворной системы, который включает лекарственную терапию с использованием высокоэффективных таргетных средств, лучевую терапию, ТГСК, кроме того, существуют новые методы терапии с помощью CAR-T-клеток (CAR – chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор) [54]. Каждый метод обладает свойственной ему эффективностью, а также различным спектром побочных реакций.

В данном обзоре внимание обращено на развитие СИГГ и СИСД как одних из возможных и клинически значимых осложнений применения ГКС в составе медикаментозного лечения или сопровождения ТГСК в гематологической практике. По результатам проведенных исследований распространенность СИГГ у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе онкогематологическими, колеблется в диапазоне 40–68 %, СИСД – в пределах 10–55 %. Существует довольно ограниченное количество исследований, посвященных отсроченным на 5–15 лет побочным эффектам терапии ГКС. В этих исследованиях распространенность нарушений углеводного обмена составила 9–69 %. Отмечается нарушение контроля глюкозы организмом с течением времени после интенсивного лечения.

Развитие СИНТГ существенно ухудшает результаты лечения, а также качество жизни больных. Изучению осложнений данной патологии, таких как развитие инфекции и др., а также влияния на исходы заболевания (выживаемость, ремиссию, смертность) посвящено немалое количество исследований, которые доказывают достоверное отрицательное влияние СИГГ и СИСД у пациентов с онкогематологической патологией.

В настоящее время известен достаточно широкий спектр медикаментозной коррекции гипергликемии и СД. Однако с учетом особенностей патогенеза СИГГ и СИСД необходим дифференцированный принцип терапии данной патологии углеводного обмена. В литературе встречается немалое количество исследований, посвященных изучению профилактики и лечения СИГГ и СИСД, которые направлены на известные звенья патогенеза во время развития последних. К таким высокоэффективным средствам относятся метформин, а также препараты группы тиазолидиндионов. Инсулинотерапия показывает хорошие результаты контроля гликемии крови, однако имеет отрицательное влияние на исходы заболевания.

Всем известна фраза Гиппократа: «Болезнь легче предупредить, чем лечить». В связи с этим наша работа направлена на выявление перспективных способов предупреждения развития СИГГ и СИСД. При невозможности отказаться от назначения ГКС следует выявлять факторы риска с дальнейшей их коррекцией, а также с профилактическим использованием эффективных гипогликемических препаратов. Изучая научную литературу последних лет, мы обнаружили мало исследований, посвященных определению возможных факторов риска развития СИГГ и СИСД. Согласно

результатам обзора, удалось выделить несколько факторов риска, таких как использование длительно действующих ГКС, возраст пациентов, ИМТ, длительный прием ГКС.

С учетом взаимосвязи нарушений углеводного обмена и ухудшения прогноза онкологической патологии вопрос о необходимости выявления непосредственных факторов риска развития СИГГ и СИСД стоит достаточно остро.

Помимо клинической составляющей данной проблемы существует также экономический вопрос. Экономически выгоднее предупредить развитие СИГГ и СИСД, поскольку это уменьшает длительность нахождения пациентов в стационаре, количество используемых для лечения осложнений препаратов, что существенно снижает стоимость терапии пациентов данной когорты. Как указывалось выше, обозначение существенных факторов риска будет способствовать разработке эффективных методов профилактики СИГГ и СИСД в дальнейшем.

Заключение

Развитие медицины идет вперед, появляются все более эффективные методы терапии пациентов с гемобластозами, однако данные средства становятся все более дорогостоящими. СИГГ и СИСД могут существенно снизить эффективность лечения, поэтому экономически более выгодно предупреждение развития этих патологических состояний.

Немногочисленность исследований, посвященных развитию стероидиндуцированных нарушений углеводного обмена у онкогематологических больных, диктует необходимость проведения дальнейших работ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Healy S.J., Nagaraja H.N., Alwan D., Dungan K.M. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine* 2017;56(1):90–7. DOI: 10.1007/s12020-016-1220-2
3. Harris D., Barts A., Connors J. et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: an observational cohort study. *Curr Oncol* 2013;20(6):e532–8. DOI: 10.3747/co.20.1499
4. Hwangbo Y., Kang D., Kang M. et al. Incidence of diabetes after cancer development: a Korean national cohort study. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1099–105. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1684
5. Toyoshima M.T.K., Cukier P., Souza A.B.C. et al. Effects of glucocorticoids on interstitial glucose concentrations in individuals with hematologic cancer and without known diagnosis of diabetes: a pilot study. *Einstein (Sao Paulo)* 2022;20:eAO8031. DOI: 10.31744/einstein_journal/2022AO8031
6. Hiestand A., Flory J., Chitkara R. Hospitalization as an opportunity to optimize glycemic control in oncology patients. *Curr Diab Rep* 2019;19(12):149. DOI: 10.1007/s11892-019-1283-6
7. Wu L., Jiao Y., Li Y. et al. Hepatic Gadd45 β promotes hyperglycemia and glucose intolerance through DNA demethylation of PGC-1 α . *J Exp Med* 2021;218(5):e20201475. DOI: 10.1084/jem.20201475
8. Dehghani M., Hobbi A.M., Haghighat S. et al. Glucocorticoid induced diabetes and lipid profiles disorders amongst lymphoid

- malignancy survivors. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(6):1645–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.08.027
9. Chang K.H., Hwang W.L., Muo C.H. et al. Outcome and late effects among acute myeloid leukemia survivors: a nationwide population-based study. *Support Care Cancer* 2016;24(12):4993–5000. DOI: 10.1007/s00520-016-3361-5
 10. Vidler J., Rogers C., Yallop D. et al. Outpatient management of steroid-induced hyperglycaemia and steroid-induced diabetes in people with lymphoproliferative disorders treated with intermittent high dose steroids. *J Clin Transl Endocrinol* 2017;9:18–20. DOI: 10.1016/j.jcte.2017.06.003
 11. Ochola L.A., Nyamu D.G., Guantai E.M., Weru I.W. Metformin's effectiveness in preventing prednisone-induced hyperglycemia in hematological cancers. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(4):823–34. DOI: 10.1177/1078155219873048
 12. Селимов А.Ю., Елисева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник* 2019;26(1):209–18. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218
Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oranskii S.P. Glucose exchange disorders in patients taking glucocorticosteroids: features of clinical manifestations and correction. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2019;26(1):209–18. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218
 13. Agudo-Tabuenca A., Gimeno-Orna J.A., Sáenz-Abad D. Assessment of the efficacy and safety of a protocol to manage glucocorticoid-induced hyperglycemia in diabetic patients during hospital stay. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66(6):353–60. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.01.008
 14. Wallace M.D., Metzger N.L. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Annal Pharmacother* 2018;52(1):86–90. DOI: 10.1177/1060028017728297
 15. Vu K., Busaidy N., Cabanillas M.E. et al. A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(5):355–62. DOI: 10.1016/j.clml.2012.05.004
 16. Beaupere C., Liboz A., Fève B. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623
 17. Welsch S., Sawadogo K., Brichard B. et al. Characterization and risk factors of hyperglycaemia during treatment of childhood hematologic malignancies. *Diabet Med* 2022;39(2):e14720. DOI: 10.1111/dme.14720
 18. Suh S., Park M.K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32(2):180–9. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.180
 19. Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:203–20. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.006
 20. Gebauer J., Fick E.M., Waldmann A. et al. Self-reported endocrine late effects in adults treated for brain tumours, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a registry based study in Northern Germany. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):139–48. DOI: 10.1530/eje-15-0174
 21. Hirabayashi K., Nakazawa Y., Matsuura H. et al. Risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2014;99(4):477–86. DOI: 10.1007/s12185-014-1536-8
 22. Li C., Liu P., Liu L. et al. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(1):422. DOI: 10.1007/s12032-014-0422-9
 23. Šimkovič M., Vodárek P., Motyčková M. et al. Rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) chemoimmunotherapy for relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2020;51(4):e13421. DOI: 10.1111/eci.13421
 24. Ceccarelli E., Mattaliano C., Brazzi A. et al. Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(15):1210–20. DOI: 10.2174/1389201020666190102145305
 25. Cavataio M.M., Packer C.D. Steroid-induced diabetic ketoacidosis: a case report and review of the literature. *Cureus* 2022;14(4):e24372. DOI: 10.7759/cureus.24372
 26. Jung S.H., Jang H.C., Lee S.S. et al. The impact of hyperglycemia on risk of severe infections during early period of induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014;2014:413149. DOI: 10.1155/2014/413149
 27. Weiser M.A., Cabanillas M.E., Konopleva M. et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004;100(6):1179–85. DOI: 10.1002/cncr.20071
 28. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18
 29. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1385–90. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
 30. Bostrom B.C., Sensel M.R., Sather H.N. et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101(10):3809–17. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2454
 31. Teuffel O., Kuster S.P., Hunger S.P. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2011;25(8):1232–8. DOI: 10.1038/leu.2011.84
 32. Bielora B., Pinhas-Hamiel O. Type 2 diabetes mellitus, the metabolic syndrome, and its components in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia and hematopoietic stem cell transplantations. *Curr Diab Rep* 2018;18(6):32. DOI: 10.1007/s11892-018-0998-0
 33. Lamar Z.S., Dothard A., Kennedy L. et al. Hyperglycemia during first-line R-CHOP or dose adjusted R-EPOCH chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma is prevalent and associated with chemotherapy alteration – a retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2018;59(8):1871–7. DOI: 10.1080/10428194.2017.1410889
 34. Pagano G., Cavallo-Perin P., Cassader M. et al. An *in vivo* and *in vitro* study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 1983;72(5):1814–20. DOI: 10.1172/JCI111141
 35. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A., Cushman S.W. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism* 1998;47(1):3–6. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90184-6
 36. Seckl J.R., Morton N.M., Chapman K.E., Walker B.R. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359–93. DOI: 10.1210/rp.59.1.359
 37. Linsen M.M., van Raalte D.H., Toonen E.J. et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal* 2011;23(11):1708–15. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.06.002
 38. Esguerra J.L.S., Ofori J.K., Nagao M. et al. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA. *Mol Metab* 2020;32:160–7. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.12.012
 39. Roberts A., James J., Dhataraya K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Med* 2018;35(8):1011–7. DOI: 10.1111/dme.13675
 40. Dev R., Bruera E., Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_2):ii18–26. DOI: 10.1093/annonc/mdx815
 41. Tanaka K., Okada Y., Mori H. et al. The effects of mitiglinide and repaglinide on postprandial hyperglycemia in patients

- undergoing methylprednisolone pulse therapy. *Intern Med* 2018;57(1):65–70. DOI: 10.2169/internalmedicine.9013-17
42. Boren J., Cascante M., Marin S. et al. Gleevec (STI571) influences metabolic enzyme activities and glucose carbon flow toward nucleic acid and fatty acid synthesis in myeloid tumor cells. *J Biol Chem* 2001;276(41):37747–53. DOI: 10.1074/jbc.M105796200
43. Clore J.N., Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469–74. DOI: 10.4158/EP08331.RAR
44. Perez A., Jansen-Chaparro S., Saigi I. et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6(1):9–20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090
45. Zarkovic M., Beleslin B., Ciric J. et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. *J Endocrinol Invest* 2008;31(3):238–42. DOI: 10.1007/BF03345596
46. Gounden V., Ngu M., Anastasopoulou C., Jialal I. Fructosamine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
47. Olczuk D., Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(2):181–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.005
48. Fonseca V.A., Grunberger G., Anhalt H. et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016;22(8):1008–21. DOI: 10.4158/EP161392.CS
49. Seelig E., Meyer S., Timper K. et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176(3):349–58. DOI: 10.1530/EJE-16-0653
50. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2):87–96. DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00127-4
51. Wu W., Merriman K., Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2014;111(3):628–36. DOI: 10.1038/bjc.2014.307
52. De Micheli A. [Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management] (In Italian). *G Ital Nefrol* 2016;33(S68):gin/33. S68.7.
53. Ali N.A., O'Brien J.M.Jr, Blum W. et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer* 2007;110(1):96–102. DOI: 10.1002/cncr.22777
54. Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Кузьяева А.А. и др. Современные представления о CAR-T-клеточной терапии. *Вестник гематологии* 2019;15(2):4–13. Kuvshinov A.Yu., Voloshin S.V., Kuzyaeva A.A. et al. Current views on CAR-T therapy. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2019;15(2):4–13. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.Т. Ватутин: идея и разработка дизайна обзора, окончательное одобрение варианта статьи;

Е.В. Склинная: разработка дизайна обзора, редактирование статьи, сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания;

В.В. Грибов: анализ публикаций по теме статьи, интерпретация данных, написание текста статьи, формулирование выводов.

Authors' contributions

N.T. Vatutin: review design development, final article approval;

E.V. Sklyannaya: review design, article editing, data collection, review of critical intellectual content;

V.V. Gribov: review of publications on the article's topic, data interpretation, article writing, and conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Т. Ватутин / N.T. Vatutin: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>

Е.В. Склинная / E.V. Sklyannaya: <https://orcid.org/0000-0002-0656-7097>

В.В. Грибов / V.V. Gribov: <https://orcid.org/0009-0001-2668-1102>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-132-140>

Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

О. В. Рыбина¹, В. Т. Сахин², А. В. Губкин¹, О. А. Рукавицын³

¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

²ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Минобороны России; Россия, 143420 Московская область, Красногорск, п. Новый, 1;

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

Контакты: Ольга Валерьевна Рыбина Olga.fishka@yandex.ru

Введение. Снижение уровня гемоглобина – одно из наиболее частых осложнений заболеваний кишечника, которое вносит значимый вклад в снижение качества жизни пациентов. Характер анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника может быть многокомпонентным, однако чаще всего развивается в результате дефицита железа, хронического заболевания и их сочетания. Выбор терапии, сфокусированный на ведущей причине сниженного уровня гемоглобина, позволяет индивидуализировать терапию, минимизировать риск побочных эффектов и затраты на лечение.

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей гемограммы до и после проведенного лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 47 пациентов (15 женщин, 32 мужчины) с воспалительными заболеваниями кишечника. Медиана возраста пациентов – 48 (28–65) лет. Период наблюдения – 5 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: с железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний, а также на подгруппы по варианту проведенного лечения.

Результаты. В группе железодефицитной анемии выявлен статистически значимый прирост уровня гемоглобина в результате применения парентеральных препаратов железа. При лечении пероральными препаратами железа и витаминами группы В, а также при терапии, направленной только на коррекцию патологии желудочно-кишечного тракта, достоверной динамики исследованных показателей не отмечалось. В группе хронических заболеваний не выявлено статистически значимых изменений показателей красного роста кроветворения ни при одном из вариантов терапии ($p > 0,05$).

Заключение. Эффективность различных терапевтических подходов, направленных на коррекцию анемии, неоднородна. Необходимы дальнейшее наблюдение и увеличение выборки, что поможет индивидуализировать терапию и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: воспалительное заболевание кишечника, анемия, гемоглобин, препарат железа, витамины группы В

Для цитирования: Рыбина О. В., Сахин В. Т., Губкин А. В., Рукавицын О. А. Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Онкогематология 2024;19(2):132–40. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-132-140>

Pathogenesis and therapy of anemia in patients with inflammatory bowel diseases

O. V. Rybina¹, V. T. Sakhin², A. V. Gubkin¹, O. A. Rukavitsyn³

¹Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

²Third Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky; Ministry of Defense of Russia; 1 Novy, Krasnogorsk, Moscow region 143420, Russia;

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

Contacts: Olga Valerievna Rybina Olga.fishka@yandex.ru

Background. Anemia represents one of the most frequent complications in inflammatory bowel disease and severely impairs the quality of life of affected patients. The etiology of anemia in inflammatory bowel disease patients can be multifactorial, often involving a combination of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. The choice of therapy, focused on the leading cause of anemia, allows for individualized therapy, minimizing the risk of side effects and the cost of therapy.

Aim. A comparative analysis of blood parameters before and after treatment was performed.

Materials and methods. For 5 years, 47 patients (15 women, 32 men) with inflammatory bowel disease with a median age of 48 years (from 28 to 65 years) were studied. Two groups were formed: patients with iron deficiency anemia and patients with anemia of chronic disease. Patients with combination of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease D ($n = 21$) were not included. A division was also made according to the type of treatment performed.

Results. In the iron deficiency anemia group, a statistically significant increase in hemoglobin level was revealed as a result of the use of intravenous iron. During therapy with oral iron and B vitamin therapy, as well as therapy aimed only at correcting gastrointestinal tract pathology, no reliable dynamics of the studied parameters was observed. In the anemia of chronic disease group, there were no significant changes in red blood cell parameters with any of the treatment options ($p > 0.05$).

Conclusion. The effectiveness of various therapeutic approaches to correct anemia is controversial. Further follow-up and an increase in the sample size are needed, which will help individualize therapy and improve the patients' quality of life.

Keywords: inflammatory bowel disease, anemia, hemoglobin, iron preparation, B vitamins

For citation: Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., Rukavitsyn O.A. Pathogenesis and therapy of anemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):132–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-132-140>

Введение

Тонкий и толстый кишечник — часть желудочно-кишечного тракта, которая подвержена влиянию токсических, иммунных, инфекционных агентов. Вероятно, на развитие патологии также влияют генетическая предрасположенность, кишечная микрофлора и факторы окружающей среды [1].

Наиболее частым внекишечным осложнением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является анемия, которой страдают до 70 % стационарных и 20 % амбулаторных больных [2–3].

Снижение гемоглобина отягощает течение, ухудшает прогноз основного заболевания, увеличивает количество и длительность госпитализаций, отрицательно влияет на качество жизни пациента [3–6].

Этиология анемии может быть мультифакторной, а патогенез многоступенчатый [1–6], однако в большинстве случаев анемия развивается в результате дефицита железа (железодефицитная анемия (ЖДА)) и хронического воспаления (анемия хронических заболеваний (АХЗ)) [7, 8]. Среди других факторов можно выделить дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, образование антител к эритроцитам или угнетение кроветворения в результате токсического действия лекарств [8, 9].

Лабораторная диагностика анемии включает оценку уровня гемоглобина, эритроцитарных индексов, показателей феррокинетики, уровней С-реактивного белка, фолиевой кислоты и витамина В₁₂. У пациентов с признаками гемолиза или коморбидностью следует определять активность лактатдегидрогеназы, фракции билирубина, уровни креатинина и мочевины, проводить пробу Кумбса [7].

Помимо клиничко-анамнестических и лабораторных методов в рамках установления основного этиологического фактора применяются эндоскопические, ультразвуковые исследования [10]. Мультиспиральная компьютерная томография может быть использована как дополнительный диагностический метод не толь-

ко для верификации гастроэнтерологической патологии, но и для диагностики сниженного уровня гемоглобина [11].

На основании ведущего патогенетического фактора можно выделить ЖДА, анемию хронического воспаления/АХЗ, В₁₂-дефицитную и фолиеводефицитную анемию (витаминодефицитные анемии), реже можно диагностировать гемолитическую и гипопластическую анемию [12, 13].

Выбор терапии, сфокусированный на ведущей причине сниженного уровня гемоглобина, позволяет индивидуализировать терапию, минимизировать риск побочных эффектов и затраты на терапию.

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей гемограммы до и после проведенного лечения.

Материалы и методы

С 2016 по 2021 г. ретроспективно проанализированы данные 47 пациентов (15 женщин, 32 мужчины), наблюдавшихся в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина» с доказанным ВЗК, осложненным анемией. Медиана возраста пациентов составила 48 (28–65) лет.

В исследование были включены пациенты со следующими нозологиями: язвенным колитом ($n = 33$), болезнью Крона ($n = 14$). Диагноз был установлен в условиях отделения гастроэнтерологии и терапии на основании результатов эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии, фиброколоноскопии) и биопсии с последующей гистологической верификацией.

Для диагностики анемии использовали критерии Всемирной организации здравоохранения: у мужчин уровни гематокрита <39 %, гемоглобина <130 г/л; у женщин уровни гематокрита <36 %, гемоглобина <120 г/л [14].

У всех пациентов оценивали показатели клинического анализа крови. Исследование проводили на

гематологическом анализаторе Mindray BC-5300 (Китай). Референсные значения анализируемых показателей: эритроциты – $4,24-5,65 \times 10^{12}/л$ у мужчин, $3,83-4,86 \times 10^{12}/л$ у женщин; концентрация гемоглобина – $>130 г/л$ у мужчин, $>120 г/л$ у женщин; гематокрит – $39,1-51,3 \%$ у мужчин, $34,8-44,3 \%$ у женщин; среднее содержание гемоглобина в эритроците – $27-34 пг$; ретикулоциты – $0,67-1,92 \%$; средний объем эритроцита – $86-102 фл$; средняя концентрация гемоглобина в эритроците – $315-350 г/л$; ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации (red cell distribution width, coefficient of variation, RDW-CV) – $11,4-15,29 \%$; ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение (red cell distribution width, standard deviation, RDW-SD) – $38,3-51,62 фл$.

Всем пациентам проводили комплексный биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, общий анализ мочи, прямую пробу Кумбса.

Для дальнейшего поиска и уточнения характера анемии использовали биохимический анализатор Mindray BS-240 (Китай), на котором проводили исследование некоторых показателей феррокинетики: уровня сывороточного железа (далее – железа) (референсные значения $11-28 мкмоль/л$), общей железосвязывающей способности ($44,8-76,1 мкмоль/л$), ненасыщенной железосвязывающей способности ($22,3-61,7 мкмоль/л$). Концентрации трансферрина (референсные значения $2,0-3,6 г/л$), ферритина ($30-400 нг/мл$), С-реактивного белка ($0-5 мг/л$), витамина B_{12} ($141-489 пмоль/л$), фолиевой кислоты ($3,89-32,2 нг/мл$) определяли на анализаторе Cobas 8000 (Roche, Швейцария).

Для подтверждения гастроэнтерологического заболевания и исключения вторичной причины анемии всем пациентам проводили комплексное инструментальное обследование, включающее эндоскопические методы (эзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию), ультразвуковое исследование органов малого таза, щитовидной железы и лучевую диагностику (мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости).

На основании уровня ферритина, предложенного Американским гастроэнтерологическим сообществом [15], были сформированы 2 группы пациентов: с ЖДА ($n = 23$) и АХЗ ($n = 21$). Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Пациенты со смешанной формой анемии (ЖДА + АХЗ) не были выделены в отдельную подгруппу из-за крайне небольшого, статистически незначимого числа ($n = 3$).

Также 2 пациентам с АХЗ, развившейся на фоне ВЗК, проводилась терапия эритропоэтин-стимулирующими агентами. Оба наблюдения исключены из исследования из-за малочисленности группы.

Показатели клинического анализа крови представляли в виде медианы (М) и межквартильного интервала (LQ–UQ). Для оценки статистической значимости изменений параметров после проведенной терапии

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Железо-дефицитная анемия ($n = 23$) Iron deficiency anemia ($n = 23$)	Анемия хронических заболеваний ($n = 21$) Anemia of chronic disease ($n = 21$)
Пол, n : Gender, n :		
мужской male	13	16
женский female	10	5
Средний возраст, лет Average age, years	48	49
Сниженный уровень витамина B_9 и/или B_{12} , n Decreased levels of B_9 and/or B_{12} , n	12	9
Терапия только основного заболевания, n Therapy only for the underlying disease, n	5	5
Терапия пероральными препаратами железа, n Oral iron therapy, n	8	7
Терапия парентеральными препаратами железа, n Parenteral iron therapy, n	10	9
Терапия витаминами группы В*, n Therapy with B vitamins*, n	10	9

*Лечение витаминами группы В проводилось дополнительно к терапии препаратами железа и лечению основного заболевания.

*Vitamins B therapy was carried out in addition to iron therapy and therapy of the underlying disease.

использовали критерий Вилкоксона. Изменения показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2010. Программу IBM SPSS Statistics 26.0.0.1 применяли для расчета статистической значимости непараметрических критериев.

Результаты

Анемия в результате дефицита железа диагностирована у большинства пациентов с патологией кишечника – $52,3 \%$. Снижение уровня гемоглобина в результате хронического воспаления выявлено у $40,9 \%$ пациентов. Сочетание ЖДА и АЗХ составило

всего 6,8 %. Результаты сравнения показателей клинического анализа крови, ферритина и С-реактивного белка, витаминов и эритропоэтина в обеих группах представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе ЖДА для анемии характерны гипохромия, микроцитоз, сниженный уровень ферритина. В группе АХЗ анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер. Повышенные

Таблица 2. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациентов до и после терапии

Table 2. Comparative of clinical blood test parameters in patients before and after therapy

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия (n = 23), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia (n = 23), М (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний (n = 21), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease (n = 21), М (LQ–UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L	4 (3,6–4,6)	4,18 (3,9–4,76)	0,044	3,61 (3,3–3,9)	3,58 (3,3–3,8)	>0,05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	101 (99–117)	111 (100–120)	0,041	96 (88,5–109)	97 (88–104)	>0,05
Гематокрит, % Hematocrit, %	32,9 (28,9–35,9)	34,2 (31,1–37,3)	0,037	32 (26,8–33,4)	30,4 (28,4–33,6)	>0,05
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume, fl	81 (75,6–84,3)	81,6 (76,5–84,5)	>0,05	91 (83,5–93,5)	90,5 (86,1–93,5)	>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content, pg	26,4 (24,1–27,3)	26,5 (23,5–27,9)	>0,05	28,5 (26,4–30,4)	28,7 (26,5–30,6)	>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration, g/L	320 (309–330)	325 (314–333)	>0,05	322 (313–330)	320 (305,5–329)	>0,05
RDW-SD, фл RDW-SD, fl	50,2 (47,6–53,7)	49,4 (46,9–55,8)	>0,05	50,1 (47,2–54,4)	52,9 (49,5–59,7)	>0,05
RDW-CV, %	16,1 (13–18)	14,5 (12,8–18,1)	0,053	15,4 (14–17)	16,4 (14,3–18,3)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	11,8 (7–17)	3 (2–6)	>0,05	13,7 (11,5–89,0)	11,5 (5,8–48,5)	>0,05
Железо**, мкмоль/л Iron**, μmol/L	5,2 (3,9–7)	–	–	6,4 (4,6–8,9)	–	–
Ферритин*, нг/мл Ferritin**, ng/mL	11,1 (8,5–29)	–	–	314,1 (164,1–533)	–	–
В ₁₂ **, пмоль/л B ₁₂ **, pmol/L	502 (312–707)	–	–	626 (451–1066)	–	–
В ₉ **, нг/мл B ₉ **, ng/mL	2,7 (2,1–5,6)	–	–	2,3 (2,0–5,3)	–	–
Эритропоэтин**, мМЕ/мл Erythropoietin**, mIU/mL	Не оценивался Not assessed	–	–	25,1 (14,6–33,9)	–	–

*Контроль показателей крови проводили через 13 (10–17) дней от начала терапии в группе железодефицитной анемии и через 10 (9–14) дней в группе анемии хронических заболеваний.

**Показатель оценивали только до начала терапии.

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: RDW-SD – ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение; RDW-CV – ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации.

*Blood counts were monitored 13 (10–17) days after therapy initiation in iron deficiency anemia group and after 10 (9–14) days in anemia of chronic disease group.

**The parameter was assessed only before therapy.

Note. Here and in the tables 3–6: RDW-SD – red cell distribution width, standard deviation; RDW-CV – red cell distribution width, coefficient of variation.

уровни ферритина и С-реактивного белка подтверждают диагноз АХЗ.

В группе ЖДА отмечается клинически значимое повышение уровней эритроцитов ($p = 0,044$), гемоглобина ($p = 0,041$) и гематокрита ($p = 0,037$) без изменения эритроцитарных индексов ($p > 0,05$). У пациентов группы АХЗ не выявлено ни одного статистически значимого изменения показателей ($p > 0,05$).

Тем не менее динамика показателей не учитывала вариант проведенной терапии. Для более детальной оценки группы были разделены на подгруппы в зависимости от проведенного лечения (табл. 3–6).

Как видно из табл. 3, у пациентов группы ЖДА, которым проводилось лечение только основного заболевания, отмечалось статистически значимое снижение среднего объема эритроцита, RDW-SD и RDW-CV. Поскольку до начала терапии у пациентов уже наблюдались гипохромия и микроцитоз, дальнейшее снижение этих показателей указывает на недостаточную эффективность терапии только основного заболевания и необходимость присоединения антианемических препаратов (согласно данным медицинской докумен-

тации после получения контрольных исследований всем пациентам этой группы была инициирована терапия препаратами железа).

В группе АХЗ не зарегистрировано ни одного статистически значимого прироста показателя красного ростка кроветворения ($p > 0,05$). Несмотря на то, что согласно некоторым рекомендациям [7–9, 16], у пациентов с ВЗК лечение АХЗ должно быть сосредоточено на терапии основного заболевания, данные нашего наблюдения показывают, что этого не всегда бывает достаточно.

Применение пероральных препаратов железа не повлияло на динамику показателей ни в группе АХЗ ($p > 0,05$), ни в группе ЖДА ($p > 0,05$). Статистически значимо увеличилось среднее содержание гемоглобина в эритроците ($p = 0,026$) у пациентов группы ЖДА, что косвенно указывает на положительный ответ на терапию, однако крайне сложно оценивать эффективность лечения на основании изменения только одного показателя. Отсутствие достоверного прироста показателей в обеих группах может быть связано с несколькими причинами: 1) коротким периодом, в течение

Таблица 3. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациентов до и после терапии основного заболевания

Table 3. Comparative of clinical blood test parameters in patients before and after therapy for the underlying disease

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия ($n = 5$), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia ($n = 5$), M (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний ($n = 5$), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease ($n = 5$), M (LQ – UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	4,1 (4,0–4,3)	4,2 (4,1–4,3)	$>0,05$	3,7 (3,3–3,9)	3,9 (3,3–4,1)	$>0,05$
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	111 (109–116)	111 (110–112)	$>0,05$	107 (93,8–117,2)	106,5 (99,8–114,0)	$>0,05$
Гематокрит, % Hematocrit, %	33,2 (32,9–35,7)	33,8 (33,0–34,2)	$>0,05$	33,6 (31,9–34,2)	32,4 (31,1–33,0)	$>0,05$
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume, fl	82,3 (80,5–88,1)	80,2 (80,1–84,5)	0,043	93,4 (82,7–103,4)	89,7 (81,3–97,7)	$>0,05$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content, pg	27,2 (26,9–27,3)	27 (26,5–27,9)	$>0,05$	29,8 (26,3–33,4)	27,5 (26,2–32,1)	$>0,05$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration, g/L	331 (309–335)	331 (330–333)	$>0,05$	323 (310–330)	326 (321–335)	$>0,05$
RDW-SD, фл RDW-SD, fl	50,2 (45,3–50,3)	47,7 (41,6–48,1)	0,043	53,1 (48,9–62,3)	53,7 (52,0–63,1)	$>0,05$
RDW-CV, %	14,3 (12,4–16,6)	13,4 (11,7–13,7)	0,043	16,7 (16,2–17,9)	15,4 (15,1–16)	$>0,05$

*Контроль показателей крови проводили через 12 дней от начала терапии в группе железодефицитной анемии и через 10 дней в группе анемии хронических заболеваний.

*Blood counts were monitored 12 days after therapy initiation in iron deficiency anemia group and after 10 days in anemia of chronic disease group.

Таблица 4. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациентов до и после терапии пероральными препаратами железа
Table 4. Comparative of clinical blood test parameters in patients before and after oral iron therapy

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия (n = 8), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia (n = 8), М (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний (n = 7), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease (n = 7), М (LQ–UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L	4,4 (3,9–4,7)	4,2 (4,1–4,8)	>0,05	3,6 (3,6–4,2)	3,3 (3,3–3,7)	>0,05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	107 (97–121)	103 (100–122)	>0,05	109 (98–109)	100 (98–101)	>0,05
Гематокрит, % Hematocrit, %	35,9 (31,4–37,3)	35,9 (32,6–38)	>0,05	32,9 (30,6–34,4)	33,3 (28,7–33,4)	>0,05
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume, fl	80,8 (77,5–83)	81,6 (76,8–84)	>0,05	91,9 (90,6–92)	90,5 (86,1–99,7)	>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, мг/л Mean erythrocyte hemoglobin content, mg/L	26,3 (24–26,6)	26,4 (24,3–26,7)	0,026	29,6 (28,4–30,2)	30,2 (28,3–30,5)	>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration, g/L	320 (303–325)	321 (311,5–324)	>0,05	320 (317–323)	312 (255–321)	>0,05
RDW-SD, фл RDW-SD, fl	49 (48,3–53,8)	49,8 (47,5–57,2)	>0,05	54,5 (49,9–63,3)	54,5 (52,9–67,2)	>0,05
RDW-CV, %	16,7 (14,1–17,8)	15,5 (13,9–18)	>0,05	15,6 (14,5–19,2)	16,4 (14,6–18,2)	>0,05

*Контроль показателей крови проводили через 16 дней от начала терапии в группе железодефицитной анемии и через 10 дней в группе анемии хронических заболеваний.

*Blood counts were monitored 16 days after therapy initiation in iron deficiency anemia group and after 10 days in anemia of chronic disease group.

которого проводилась оценка эффективности терапии; 2) нарушением всасываемости железа из-за основной патологии; 3) небольшим числом пациентов.

Согласно данным табл. 5, в группе ЖДА отмечалось клинически значимое повышение уровней эритроцитов ($p = 0,014$), гемоглобина ($p = 0,041$) и гематокрита ($p = 0,037$) без изменения эритроцитарных индексов ($p > 0,05$). Это указывает на то, что парентеральное введение препаратов железа может быть предпочтительным вариантом терапии, так как это единственная группа пациентов с ЖДА, где наблюдается статистически значимый прирост показателей эритропоэза. Введение парентеральных форм железа у пациентов с АХЗ увеличило только некоторые показатели эритроцитарных индексов (среднее содержание гемоглобина в эритроците ($p = 0,021$) и RDW-SD ($p = 0,033$)), что с учетом нормохромного, нормоцитарного характера анемии, скорее, говорит об отрицательном влиянии данного вида терапии.

Терапия витаминами группы В не повлияла на прирост уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов ($p > 0,05$) (см. табл. 6). Отсутствие эффекта, возможно, связано с тем, что «точка

приложения» у этой группы препаратов не совпадает с патогенезом АХЗ и ЖДА, а терапия фолиевой кислотой и цианкобаламином носит лишь вспомогательный характер в коррекции анемии.

Возможно, для коррекции АХЗ у пациентов с ВЗК покажут эффективность эритропоэз-стимулирующие агенты. Однако к настоящему времени данная терапия проводилась только у 2 пациентов. В обоих наблюдениях отмечался прирост уровня гемоглобина, тем не менее оценить статистическую значимость невозможно из-за столь небольшой выборки.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования различные терапевтические подходы у пациентов с АХЗ не оказали положительного влияния на динамику уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита. Статистически значимое изменение среднего содержания гемоглобина в эритроците ($p = 0,021$) и RDW-SD ($p = 0,033$) после парентерального введения препаратов железа, скорее, указывает на негативный эффект терапии, однако для окончательного заключения необходимо проведение исследования с большим числом пациентов.

Таблица 5. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациентов до и после терапии парентеральными препаратами железа

Table 5. Comparative of clinical blood test parameters in patients before and after parenteral iron therapy

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия (n = 10), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia (n = 10), М (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний (n = 7), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease (n = 7), М (LQ–UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L	3,5 (3,5–3,7)	4 (3,7–4,8)	0,014	3,8 (3,4–3,8)	3,5 (3,3–3,8)	>0,05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	93 (88–98)	103 (98–119)	0,041	89 (87–96)	89 (87–94)	>0,05
Гематокрит, % Hematocrit, %	28,6 (26,7–32,2)	33,8 (29,6–36,4)	0,028	28,3 (25,9–33,2)	29,1 (27,7–31,6)	>0,05
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume, fl	81 (74,3–89)	82,6 (76,5–86,3)	>0,05	84,3 (77,2–88,5)	86,1 (82–93,5)	>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content, pg	25,2 (24,1–28,3)	25,7 (23,5–28,9)	>0,05	25,9 (22,8–28,5)	26,5 (23,5–29,7)	0,021
Средняя концентрация гемоглоби- на в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration, g/L	323 (314–331)	328 (297–335)	>0,05	314 (293–322)	314 (290–328)	>0,05
RDW-SD, фл RDW-SD, fl	50,3 (49,2–53,1)	51,2 (47,6–54,6)	>0,05	51,7 (45,8–53,1)	54,1 (49,9–56,5)	0,033
RDW-CV, %	16,1 (12,7–18,5)	16,7 (12,7–18,1)	>0,05	15,8 (14,8–17,1)	16,7 (15,7–18,4)	>0,05

*Контроль показателей крови проводили через 8 дней от начала терапии в группе железодефицитной анемии и через 9 дней в группе анемии хронических заболеваний.

*Blood counts were monitored 8 days after therapy initiation in iron deficiency anemia group and after 9 days in anemia of chronic disease group.

Таблица 6. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациентов до и после терапии витаминами группы В

Table 6. Comparative of clinical blood test parameters in patients before and after therapy with B vitamins

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия (n = 10), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia (n = 10), М (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний (n = 9), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease (n = 9), М (LQ–UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L	4,1 (3,48–4,36)	4,45 (4,02–4,65)	>0,05	3,72 (3,11–3,34)	4 (3,43–4,46)	>0,05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	109 (99–111)	115 (98–116)	>0,05	101 (93–111,75)	103 (95–117)	>0,05
Гематокрит, % Hematocrit, %	33,2 (24,5–37,1)	36,6 (29,9–37,9)	>0,05	27,15 (25,83–33,23)	31,55 (26,33–34,23)	>0,05
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume, fl	82,7 (77,6–87,7)	82,6 (77,0–88,2)	>0,05	94,05 (93,3–103,5)	95,2 (94,95–105,58)	>0,05

Окончание табл. 6

End of table 6

Показатель Parameter	Железодефицитная анемия (n = 10), М (LQ–UQ) Iron deficiency anemia (n = 10), M (LQ–UQ)		p	Анемия хронических заболеваний (n = 9), М (LQ–UQ) Anemia of chronic disease (n = 9), M (LQ–UQ)		p
	До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*		До терапии Before therapy	После терапии* After therapy*	
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content, pg	25,2 (24,9–25,7)	24,9 (24,1–25,3)	>0,05	34,8 (32,48–36,65)	35,35 (33,33–36,88)	>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration, g/L	325 (298–329)	325 (305–334)	>0,05	351 (340,25–358,75)	344 (327–359)	>0,05
RDW-SD, фл RDW-SD, fl	56,8 (50,6–57,1)	57,2 (56,2–58,7)	>0,05	54,3 (50,28–68,45)	65,55 (54,85–85,68)	>0,05
RDW-CV, %	14,5 (13,7–21,4)	15,6 (14,8–20,09)	>0,05	13,55 (13,03–17,02)	15,9 (13,68–20,68)	>0,05

*Контроль показателей крови проводили через 14 дней от начала терапии в группе железодефицитной анемии и через 11 дней в группе анемии хронических заболеваний.

*Blood counts were monitored 14 days after therapy initiation in iron deficiency anemia group and after 11 days in anemia of chronic disease group.

Терапией выбора для лечения ЖДА у пациентов с ВЗК могут быть парентеральные препараты железа, так как только у этой группы пациентов был выявлен достоверный прирост уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита.

Однако у пациентов с ЖДА не наблюдалось эффекта на фоне терапии пероральными формами пре-

паратов железа. В связи с малочисленностью группы необходим дальнейший набор таких пациентов для повышения достоверности исследования.

Таким образом, необходимы дальнейшее наблюдение и увеличение выборки, что поможет индивидуализировать терапию и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2015;22(5):1198–208. DOI: 10.1097/MIB.000000000000064
- Bonovas S., Fiorino G., Allocca M. et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95(2):e2308. DOI: 10.1097/MD.0000000000002308
- Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza G.R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol* 2018;182(3):319–29. DOI: 10.1111/bjh.15254
- Vegh Z., Kurti Z., Gonczi L. et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(7):848–54. DOI: 10.3109/00365521.2016.1140807
- Романенко Н.А., Четкин А.В., Жигулева Л.Ю. и др. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клиническая онкогематология* 2018;11(3):265–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272
- Romanenko N.A., Chechetkin A.V., Zhiguleva L.Yu. et al. Correction of anemia and evaluation of efficacy of red blood cell transfusion in patients with oncohematological diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2018;11(3):265–72. (In Russ.).
- Дмитрашенко А.А., Алехнович А.В., Есипов А.А. Алгоритм лучевой диагностики при эхинококкозе различной локализации. *Госпитальная медицина: наука и практика* 2019;1(4):5–10. Dmitrashchenko A.A., Alekhovich A.V., Esipov A.A. Algorithm of radial diagnostics with echinococcosis of the different localization. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice* 2019;1(4):5–10. (In Russ.).
- Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(3):211–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009
- Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2017;30(1):15–22. DOI: 10.20524/aog.2016.0083

9. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010;95(2):175–8. DOI: 10.3324/haematol.2009.017046
10. Tomasevic R., Gluvic Z., Mijac D. et al. Anemia as a problem: GEN approach. *Dig Dis* 2022;40(2):133–41. DOI: 10.1159/000516480
11. Троян В.Н., Рукавицын О.А., Баланык Э.А. и др. Некоторые аспекты применения компьютерной томографии в оценке степени анемий. *Военно-медицинский журнал* 2016;337(6):62–4. Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Balanyuk E.A. et al. Some aspects of the use of computed tomography in assessing the degree of anemia. *Voенno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal* 2016;337(6):62–4. (In Russ.).
12. Крюков Е.В., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. и др. Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всей специальности. Под ред.: О.А. Рукавицына. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2021. С. 144–226. Kryukov E.V., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. et al. Anemia: a short guide for practicing physicians of all specialties. Ed.: O.A. Rukavitsyn. 2nd edn. Moscow: Geotar-Media, 2021. Pp. 144–226. (In Russ.).
13. Губонина И.В., Шукина О.Б., Стуклов Н.И. и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины* 2019;47(8):721–32. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078 Gubonina I.V., Shchukina O.B., Stuklov N.I. et al. Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(8):721–32. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078
14. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency anemia: assessment, prevention and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization, 1998.
15. Ko C.W., Siddique Sh.M., Patel A. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2020;159(3):1085–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
16. Dorelo R., Méndez D., Oricchio M., Olano C. Anemia y patología digestiva. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)* 2021;8(1):e301. DOI: 10.25184/anfamed2021v8n1a4

Вклад авторов

О.В. Рыбина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка статьи;

В.Т. Сахин: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка статьи;

А.В. Губкин: подготовка статьи;

О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

O.V. Rybina: concept and design development, data collection and analysis, article writing;

V.T. Sakhin: concept and design development, article writing;

A.V. Gubkin: article writing;

O.A. Rukavitsyn: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Рыбина / O.V. Rybina: <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

В.Т. Сахин / V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>

А.В. Губкин / A.V. Gubkin: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина».

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 the Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

Рекомендации экспертов по лечению панкреатита/панкреонекроза после препаратов L-аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом

Т.Т. Валиев^{1,2,3}, Э.В. Кумирова^{1,4,5}, В.М. Розинов⁶, Т.Р. Панферова¹, И.Н. Хворостов⁴, К.Л. Кондратчик⁴, О.Ю. Фукс⁴, П.А. Керимов¹, Н.В. Матинян^{1,2}, А.В. Беляева⁶, А.М. Ефременков⁷, А.А. Быстрова⁴, А.П. Куркин⁴, В.В. Горев⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7;

⁶Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2, стр. 1;

⁷ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

L-аспарагиназа – один из наиболее эффективных препаратов в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Развитие побочных эффектов при лечении данным препаратом является важной проблемой. Панкреатит/панкреонекроз представляет собой достаточно редкое (2–18 %) осложнение, но высокая вероятность тяжелого течения этого состояния с фатальным исходом заставляет привлекать к этой проблеме пристальное внимание детских онкологов-гематологов, хирургов, реаниматологов, специалистов лучевой диагностики. Осознавая мультидисциплинарную важность данной проблемы, 21 июня 2023 г. на базе Морозовской детской городской клинической больницы был проведен круглый стол, посвященный обсуждению столь важной проблемы, как панкреатит/панкреонекроз после терапии препаратами L-аспарагиназы. В настоящей статье представлены рекомендации экспертов федеральных и ключевых региональных клиник по диагностике и лечению столь грозного осложнения.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, L-аспарагиназа, панкреатит, панкреонекроз, диагностика, лечение

Для цитирования: Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Розинов В.М. и др. Рекомендации экспертов по лечению панкреатита/панкреонекроза после препаратов L-аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Онкогематология 2024;19(2):141–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

Expert recommendations for pancreatitis/pancreatic necrosis treatment after L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia

T. T. Valiev^{1,2,3}, E. V. Kumirova^{1,4,5}, V. M. Rozinov⁶, T. R. Panferova¹, I. N. Khvorostov⁴, K. L. Kondratchik⁴, O. Yu. Fuks⁴, P. A. Kerimov¹, N. V. Matinyan^{1,2}, A. V. Belyaeva⁶, A. M. Efremenkova⁷, A. A. Bystrova⁴, A. P. Kurkin⁴, V. V. Gorev⁴

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9, 4th Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 7, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁶Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

⁷Central Clinical Hospital with Polyclinic, Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

L-asparaginase is one of the most effective drugs in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia treatment. But drug side effects are an important problem. Pancreatitis and pancreatic necrosis are not common (2–18 %) complication, but high chance of severe disease with fatal outcome make to bring in careful attention of pediatric oncologists-hematologists, surgeons, intensivists, radiologists. Recognizing multidisciplinary importance of this problem, at June 21st, 2023 at Morozov Children's Clinical Hospital a Round Table on pancreatitis/pancreatic necrosis after L-asparaginase use was organized. This article presents expert recommendations from federal and regional clinics in diagnosis and treatment of such severe complication.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, L-asparaginase, pancreatitis, pancreatic necrosis, diagnosis, treatment

For citation: Valiev T.T., Kumirova E.V., Rozinov V.M. et al. Expert recommendations for pancreatitis/pancreatic necrosis treatment after L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):141–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) у детей — не только самое частое, но и одно из наиболее курабельных злокачественных новообразований. Современные программы терапии, по данным мультицентровых исследований, позволяют достичь многолетней общей выживаемости у 90,7 % больных группы стандартного риска и у 71,1 % группы высокого риска. Подобные успехи стали возможны благодаря разработке риск-адаптированных программ полихимиотерапии с включением L-аспарагиназы, метотрексата, глюкокортикостероидов, винкристина, антрациклиновых антибиотиков, циклофосфамида, цитарабина, 6-меркаптопурина, эффективной профилактики и лечению нейролейкемии [1, 2].

Препараты L-аспарагиназы в лечении ОЛЛ у детей в мировой практике используются с 1978 г.

В 1983 г. было показано, что еженедельное введение в рамках протокола полихимиотерапии L-аспарагиназы увеличивает выживаемость пациентов с ОЛЛ. В результате действия препаратов L-аспарагиназы развивается дефицит аспарагина во внеклеточном окружении, к которому весьма чувствительны лейкоэмические клетки. Дефицит аспарагина во внеклеточной жидкости ассоциирован с улучшением показателей лечения больных ОЛЛ [3]. Обратной стороной высокой антилейкемической активности L-аспарагиназы стали ее побочные эффекты. Среди описанных осложнений при использовании препаратов L-аспарагиназы наиболее часто встречаются аллергические реакции гиперчувствительности (до 75 %), гипергликемия (до 20 %), панкреатиты (до 18 %), гепатотоксичность (до 8 %) и тромбозы (до 5,2 %) [4].

В целях снижения степени выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов, регистрируемых в ходе терапии L-аспарагиназой, была разработана

пегилированная форма лекарственного препарата. Технология пегилирования эффективно препятствует захвату препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы, ферментативному расщеплению, улучшает растворимость и стабильность, а также увеличивает период полувыведения препарата. В 1998 г. в клиническую практику введены препараты ПЕГ-аспарагиназы [5, 6]. Пегилирование привело к общему улучшению фармакологических свойств аспарагиназы без ухудшения ее ферментной активности [7]. В ходе использования ПЕГ-аспарагиназы отмечено снижение частоты встречаемости реакции гиперчувствительности до 24 %, гипергликемии до 3 %, но панкреатит регистрировался с одинаковой частотой и не зависел от типа используемой аспарагиназы (нативная или пегилированная) [1, 2]. При развитии панкреатита повторные введения препаратов аспарагиназы противопоказаны.

Наиболее грозным, но редким осложнением является некротический панкреатит (панкреонекроз). Границы консервативной терапии и хирургических вмешательств при данном состоянии в детской практике не определены. Междисциплинарное взаимодействие и обмен опытом между детскими онкологами-гематологами, хирургами, реаниматологами и специалистами лучевой диагностики позволяют сформировать оптимальные рекомендации по тактике ведения больных ОЛЛ с панкреатитом/панкреонекрозом, развившимся на фоне терапии с включением препаратов L-аспарагиназы. Понимание всей сложности данной проблемы стало основой для обсуждения ее в рамках круглого стола, организованного 21.06.2023 в Морозовской детской городской клинической больнице.

В соответствии с определением в клинических рекомендациях «Острый панкреатит» 2018–2023 гг.

острый панкреатит представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих органов и тканей с присоединением вторичной гнойной инфекции.

Ведущая роль в патогенезе токсемии при остром панкреатите принадлежит ферментам поджелудочной железы – трипсину, липазе, фосфолипазе А2, лизосомным ферментам, которые вызывают окислительный стресс, липидный дистресс-синдром, тромбоз капилляров, гипоксию, ацидоз, гиперметаболизм, повреждение мембран клеток и эндотелия.

Первичные факторы агрессии – ферменты поджелудочной железы. Трипсин, химотрипсин вызывают протеолиз белков тканей; фосфолипаза А2 разрушает мембраны клеток; липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот и, соединяясь с кальцием, приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишок; эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительно-тканые структуры, что приводит к некрозу.

Вторичные факторы агрессии – ферменты поджелудочной железы, активирующие калликреин – кининовую систему с образованием биологически активных веществ: брадикинина, гистамина, серотонина, которые приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей.

Третичные факторы – макрофаги, мононуклеарные клетки, нейтрофилы, которые на фоне нарушений микроциркуляции, системной воспалительной реакции, гипоксии продуцируют цитокины (интерлейкин 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландины, тромбосан, лейкотриены, оксид азота) и угнетают иммунную систему.

Факторы агрессии четвертого порядка – цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости. Они увеличивают проницаемость стенки кишки, в результате чего происходит транслокация кишечной флоры. Факторы агрессии четвертого порядка способствуют поступлению токсинов в порталный и системный кровоток, лимфатическое русло с поражением органов-мишеней: печени, легких, почек, сердца, головного мозга, кишечника, слизистых оболочек желудка и кишечника.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Острый панкреатит» 2018–2023 гг. **критериями установления диагноза острого панкреатита являются:**

- клинические: интенсивный некупируемый болевой синдром опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; анамнестические дан-

ные, указывающие на токсическое поражение поджелудочной железы, наличие желчно-каменной болезни;

- лабораторные: гиперамилаземия или гиперлипаземия, превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- инструментальные: характерные ультразвуковые признаки: увеличение размера, снижение эхогенности, нечеткость контура поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Некротический панкреатит (панкреонекроз) характеризуется появлением диффузных или очаговых зон нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы, которые, как правило, сочетаются с некрозом забрюшинной жировой клетчатки. Панкреонекроз клинически всегда проявляется средней или тяжелой степенью заболевания и имеет фазовое течение. После I фазы (ранней), которая обычно продолжается в течение первых 2 нед, следует II фаза (поздняя), которая может затягиваться на период от недель до месяцев.

I фаза (ранняя) подразделяется на 2 периода:

- IA фаза наблюдается, как правило, в 1-ю неделю заболевания. В этот период происходят формирование очагов некроза различного объема в паренхиме поджелудочной железы или окружающей клетчатке и развитие эндотоксикоза. Эндотоксикоз проявляется легкими или глубокими системными нарушениями в виде органной (полиорганной) недостаточности. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе обычно составляет 3 сут, после этого срока в дальнейшем он не прогрессирует. Однако при тяжелом панкреатите период его формирования гораздо короче (как правило, 24–36 ч). В брюшной полости происходит накопление ферментативного выпота (ферментативные перитонит и парапанкреатит), который является одним из источников эндотоксикоза. Средняя степень тяжести течения заболевания проявляется преходящей дисфункцией отдельных органов или систем. При тяжелых формах заболевания в клинической картине могут преобладать явления органной (полиорганной) недостаточности: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и др.

Данные компьютерной томографии органов брюшной полости при IA фазе панкреонекроза представлены на рис. 1–3.

- IB фаза возникает, как правило, на 2-й неделе заболевания. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреатической клетчатке). Клинически преобладают явления резорбтивной лихорадки, формируется перипанкреатический инфильтрат.

II фаза (поздняя, фаза секвестрации) начинается, как правило, с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев. Секвестры в поджелудочной железе

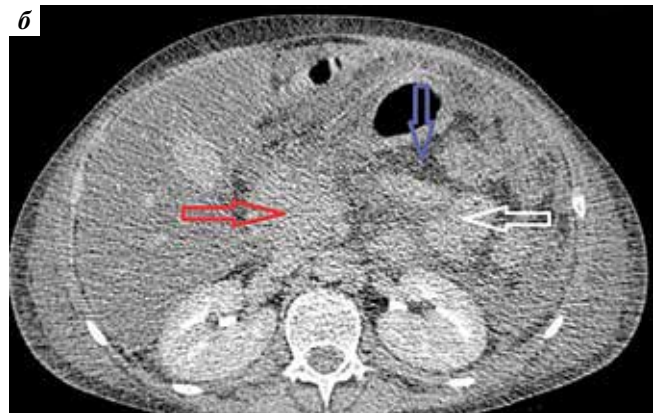


Рис. 1. Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение): а – артериальная фаза; б – выделительная фаза. Контрастируются значительно увеличенная головка поджелудочной железы (красная стрелка), фрагменты тела и хвоста (белая стрелка). Отмечается инфильтрация парапанкреатической клетчатки (синяя стрелка). Контуры поджелудочной железы не прослеживаются

Fig. 1. Computed tomography on the 4th day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): a – arterial phase; б – excretory phase. The significantly enlarged head of the pancreas (red arrow), fragments of the body and tail (white arrow) are contrasted. Infiltration of peripancreatic tissue is noted (blue arrow). The contours of the pancreas are not visible



Рис. 2. Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение); венозная фаза. Отмечаются инфильтрация брыжейки (красная стрелка), жидкость в латеральных каналах (белые стрелки)

Fig. 2. Computed tomography on the 4th day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): venous phase. Infiltration of the mesentery (red arrow), fluid in the lateral canals (white arrows) are noted



Рис. 3. Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение); нативное исследование; фронтальная реконструкция. Отмечаются инфильтрация брыжейки (красная стрелка), свободная жидкость в малом тазу (белая стрелка)

Fig. 3. Computed tomography on the 4th day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): native phase; frontal reconstruction. Infiltration of the mesentery (red arrow), free fluid in the pelvis (white arrow) are noted

и забрюшинной клетчатке обычно начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания. При отторжении крупных фрагментов некротизированной ткани поджелудочной железы может происходить разгерметизация ее протоковой системы и образование внутреннего панкреатического свища. От конфигурации панкреонекроза (локализации, глубины, отношения к главному панкреатическому протоку и др.) и объема оставшейся жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы зависят количество и скорость распространения жидкостного образования в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений.

Возможны 2 варианта течения этой фазы:

- асептическая секвестрация — стерильный панкреонекроз, характеризующийся образованием изолированного скопления жидкости в области поджелудочной железы и постнекротических псевдокист поджелудочной железы;
- септическая секвестрация, возникающая при инфицировании некроза паренхимы поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений. Клинической формой данной фазы заболевания является инфи-

цированный панкреонекроз, который может быть отграниченным (абсцесс) или неотграниченным (гнойно-некротический парапанкреатит). При прогрессировании гнойных осложнений инфицированный панкреонекроз может иметь собственные осложнения (гнойно-некротические затеки, абсцессы забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойный перитонит, аррозивные желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис и др.) с развитием эндотоксикоза инфекционного генеза, органной (полиорганной) недостаточности [8–10].

Факторы риска развития панкреатита, ассоциированного с препаратами L-аспарагиназы, неясны. Известна потенциальная связь с возрастом пациента, генетическими факторами и синдромом системной воспалительной реакции [11–13]. У взрослых больных ОЛЛ частота развития панкреатита была выше, чем у подростков и пациентов детского возраста. Было показано, что обнаружение генетических полиморфизмов rs2813663 *ULK2* (гена, регулирующего процессы аутофагии) и rs199695765 *CPA2* (гена, кодирующего карбоксипептидазу A2) ассоциировано с повышенной вероятностью развития панкреатита [14].

Еще одним фактором, значение которого в развитии панкреатита анализировали в исследованиях, была активность L-аспарагиназы в сыворотке крови, но статистически значимых корреляций не получено [15]. Также на частоту развития панкреатита не влияла лекарственная форма L-аспарагиназы (нативная или пегилированная). Следует помнить, что при развитии панкреатита после терапии с включением препаратов L-аспарагиназы повторное введение любых форм препарата противопоказано.

При анализе влияния дозы и кратности введения L-аспарагиназы оказалось, что использование препарата в более высоких дозах и с большей кратностью введения (например, у больных ОЛЛ группы высокого риска) ассоциировалось с большей частотой панкреатита.

Немецкая группа по лечению острых лейкозов у детей BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) разработала следующие **рекомендации по лечению панкреатита:**

- отмена препарата, вызвавшего панкреатит;
- при рвоте и застойных явлениях — дренаж желудка через назогастральный зонд;
- парентеральное питание с достаточным количеством калорий;
- антибиотики широкого спектра действия и противогрибковые препараты;
- H₂-блокаторы (3–4-го поколений);
- апротинин: 200 000–500 000 МЕ путем короткой внутривенной инфузии в качестве нагрузочной дозы, затем 100 000 МЕ вводится в течение 3–5 ч, далее 100 000 МЕ в сутки.
- октреотид: оптимальная доза для детей с острым панкреатитом индивидуальна. Рекомендовано 125–250 мкг медленно внутривенно в качестве нагрузочной дозы, затем непрерывная внутривенная инфузия со скоростью 4 мкг/кг/ч до 250 мкг/ч. Также при достаточном уровне тромбоцитов препарат может вводиться подкожно. Увеличение дозы допустимо с учетом клинико-лабораторных данных;
- перитонеальный лаваж ± внутрибрюшинное введение апротинина (в случаях тяжелого течения);
- хирургическое удаление инфицированных или всех некротических тканей, дренирование [16].

Таким образом, важно помнить о таком грозном осложнении при лечении ОЛЛ препаратами L-аспарагиназы, как панкреатит. Абдоминальный болевой синдром в сочетании с данными ультразвукового исследования/компьютерной томографии служит показанием для осмотра ребенка хирургом и исследования уровней амилазы и липазы сыворотки крови. В целях предотвращения развития панкреатита следует проводить терапию препаратами L-аспарагиназы в соответствии с действующими рекомендациями, а в случаях развития панкреатита — максимально консервативное ведение детей, при необходимости хирургического лечения — использование минимально инвазивных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized acute lymphoblastic leukemia Intercontinental–Berlin–Frankfurt–Münster 2009 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760
2. 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. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. ALL-IC BFM 2002 protocol: treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2022;15(2):119–29. (In Russ.).
3. Wetzler M., Sanford B., Kurtzberg J. et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007;109(10):4164–7. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045351
4. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):81–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89

- Korkina Yu.S., Valiev T.T. Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) protocols. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(4):81–9. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89
5. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. et al. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(2):62–71. DOI: 10.4103/0976-500X.184769
 6. Pession A., Valsecchi M.G., Masera G. et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7161–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.411
 7. Keating M.J., Holmes R., Lerner S. et al. L-asparaginase and PEG asparaginase – past, present, and future. *Leuk Lymphoma* 1993;10(Suppl):153–7. DOI: 10.3109/10428199309149129
 8. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечение). *Анналы хирургической гепатологии* 2006;11(1):60–6. Vagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B. et al. Acute pancreatitis (DIAGNOSTIC protocols and treatment). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2006;11(1):60–6. (In Russ.).
 9. Rasheed A., Gallagher S.F. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
 10. Толстой А.Д. Паранкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение). СПб., 2003. 256 с. Tolstoy A.D. Parapancreatitis (etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment). Saint Petersburg, 2003. 256 p. (In Russ.).
 11. Kloos R.Q.H., Pieters R., Jumelet F.M.V. et al. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(7):715–74. DOI: 10.1200/JCO.19.02292
 12. Rank C.U., Wolthers B.O., Grell K. et al. Asparaginase-associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1–45 years of age. *J Clin Oncol* 2020;38(2):145–54. DOI: 10.1200/JCO.19.02208
 13. Schmiegelow K., Rank C.U., Stock W. et al. SOHO state of the art updates and next questions: management of asparaginase toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(11):725–33. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.009
 14. Liu C., Yang W., Devidas M. et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2133–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5812
 15. Lynggaard L.S., Rank C.U., Hansen S.N. et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study. *Blood Adv* 2022;6(1):138–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005631
 16. Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Э.В. Кумирова, В.М. Розинов, Т.Р. Панферова, И.Н. Хворостов, К.Л. Кондратчик, О.Ю. Фукс, П.А. Керимов, Н.В. Матинян, А.В. Беляева, А.М. Ефременков, А.А. Быстрова, А.П. Куркин, В.В. Горев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи. Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, E.V. Kumirova, V.M. Rozinov, T.R. Panferova, I.N. Khvorostov, K.L. Kondratchik, O.Yu. Fuks, P.A. Kerimov, N.V. Matinyan, A.V. Belyaeva, A.M. Efremenkov, A.A. Bystrova, A.P. Kurkin, V.V. Gorev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 Э.В. Кумирова / E.V. Kumirova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
 В.М. Розинов / V.M. Rozinov: <https://orcid.org/0000-0002-9491-967X>
 Т.Р. Панферова / T.R. Panferova: <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>
 И.Н. Хворостов / I.N. Khvorostov: <https://orcid.org/0000-0002-1370-6876>
 К.Л. Кондратчик / K.L. Kondratchik: <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>
 О.Ю. Фукс / O.Yu. Fuks: <https://orcid.org/0000-0001-5228-0372>
 П.А. Керимов / P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 Н.В. Матинян / N.V. Matinyan: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
 А.В. Беляева / A.V. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4899-904X>
 А.М. Ефременков / A.M. Efremenkov: <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>
 А.А. Быстрова / A.A. Bystrova: <https://orcid.org/0000-0002-0623-7290>
 А.П. Куркин / A.P. Kurkin: <https://orcid.org/0009-0008-5217-2097>
 В.В. Горев / V.V. Gorev: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

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: 13.02.2024. **Принята к публикации:** 07.03.2024.

Article submitted: 13.02.2024. **Accepted for publication:** 07.03.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-147-148>



Для цитирования: Резолюция по итогам региональной конференции по множественной миеломе «Современный взгляд на терапию пациента с множественной миеломой в реальной клинической практике». 21 февраля 2024 г., Иркутск. Онкогематология 2024;19(2):147–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-147-148>

For citation: Resolution on the results of the regional conference “Modern view of the multiple myeloma patient treatment in real clinical practice”. February 21, 2024, Irkutsk. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(2):147–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-147-148>

Резолюция по итогам региональной конференции по множественной миеломе «Современный взгляд на терапию пациента с множественной миеломой в реальной клинической практике». 21 февраля 2024 г., Иркутск

Resolution on the results of the regional conference “Modern view of the multiple myeloma patient treatment in real clinical practice”. February 21, 2024, Irkutsk

21 февраля 2024 г., Иркутск

Во время региональной конференции «Современный взгляд на терапию пациента с множественной миеломой в реальной клинической практике» была затронута важная тема, посвященная болевому синдрому. С докладами о проблемах болевого синдрома выступили Али Мурадович Мудунов, Максим Бокманович Пак и Вадим Евгеньевич Груздев.

Около 90 % всех заболеваний связано с болью, лидерами среди них являются злокачественные новообразования. Докладчики отметили, что болевой синдром наблюдается у 24–60 % пациентов в процессе лечения злокачественных новообразований и у 62–86 % больных с распространенными или метастазирующими формами заболевания. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, выявили недостаточную аналгезию в раннем послеоперационном периоде почти у 50 % больных. Частота хронической боли, возникающей в результате хирургического вмешательства и неадекватного лечения острой послеоперационной боли, достигает 30–70 %. Хроническая боль оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни человека и создает существенную финансовую нагрузку на общество.

Борьба с болью является одной из важных задач в послеоперационном периоде. Для ее решения В.Е. Груздев предлагает изменить качественную наполняемость схемы обезболивания (опиоидсберегающие технологии), использовать нейрохирургические, регионарные и нейроаксиальные методы с применением современных инструментов навигации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография), а также изменить подходы к получению обезболивающих препаратов после операции (не спотыкаться о «ступени лестницы» Всемирной организации здравоохранения).

Тафалгин® (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) — инновационный отечественный препарат для терапии интенсивной боли с управляемым профилем безопасности. Это высокоспецифичный агонист

μ1-опиоидных рецепторов и антагонист кальциевых каналов N-типа (нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы). Фармакотерапевтическая группа Тафалгина® — прочие анальгетики и антипиретики.

По мнению докладчика, использование Тафалгина® на современном этапе можно описать в следующих тезисах:

- Перспективность применения Тафалгина® в качестве средства для лечения прорывной боли в составе схем обезболивания, принятых в клинике, не вызывает сомнения.
- Применение Тафалгина® как средства «спасения» при инициации антиноцицептивной терапии интенсивного хронического болевого синдрома позволяет быстро и комфортно ввести пациента в рамки противоболевого протокола.
- «Ротация опиоида» в схеме лечения опиоидной зависимости — возможная ниша данного препарата.

М.Б. Пак сообщил, что частота возникновения сильной боли у пациентов с опухолями головы и шеи превосходит таковую при опухолях других локализаций. У трети пациентов боль является первым признаком заболевания, к моменту постановки диагноза уже половина пациентов испытывают боль. Противоопухолевая терапия зачастую не только не приносит облегчения, а, наоборот, может усугубить боль, что снижает приверженность пациента к лечению и, соответственно, ухудшает прогноз. Часть пациентов, находящихся в стадии ремиссии, продолжают испытывать боль как следствие проведенного противоопухолевого лечения.

Необходимо, чтобы подобранное обезболивающее лечение было доступно как на стационарном, так и на амбулаторном этапе.

А. М. Мудунов отметил высокую значимость болевого синдрома у онкологических больных. По данным метаанализа 52 исследований, более половины онкологических пациентов испытывают боль. Частота боли выше у пациентов с опухолями головы и шеи (>70 %). В настоящее время к принципам терапии боли относятся ступенчатый выбор анальгетиков, индивидуальный подбор их доз «по нарастающей», прием «по часам», а не по требованию больного, активное применение адъювантов, а также приоритетное использование малоинвазивных форм лекарственных препаратов.

Тафалгин® эффективен при болевом синдроме, обусловленном любым противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия, хирургические вмешательства, фотодинамическая терапия). Дозу препарата следует подбирать индивидуально до достижения адекватного обезболивания. Режим дозирования зависит от интенсивности боли и переносимости препарата. Оптимальный режим дозирования – введение препарата Тафалгин® по 4 мг 2–3 раза в сутки.

Али Мурадович Мудунов обратил внимание, что Тафалгин® имеет ряд значимых преимуществ и возможностей назначения:

- применяется для лечения выраженной и умеренной боли при злокачественных новообразованиях у пациентов с ожидаемой высокой продолжительностью жизни;
- применяется при неэффективности и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов, плохой переносимости опиоидных анальгетиков;
- не вызывает физического и психологического привыкания;
- не влияет на трансформацию химиотерапевтических препаратов в печени и почках;
- может использоваться у пациентов с ороральной болью (мукозит, злокачественное новообра-

зование ротоглотки и др.), которые не могут принимать пероральные анальгетики;

- применяется при неэффективности фентанила (кахексия, гипертермия, гипергидроз, синдром гиперкортицизма, у пациентов преклонного возраста, у которых диффузия через кожу из трансдермальных терапевтических систем затруднена).

В настоящее время Тафалгин® не входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что обуславливает целесообразность обеспечения пациентов данным препаратом на региональном уровне. В дискуссии специалисты Иркутского региона высказали предложение рассмотреть обеспечение пациентов, нуждающихся в назначении препарата Тафалгин®, на основании Постановления Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», который предусматривает меры медико-социальной помощи.

Со стороны медицинского сообщества поступило обращение обеспечить пациентов препаратом Тафалгин® (4 мг № 10 инъекции) согласно заявлениям, на основании Приказа от 15 марта 2013 г. № 37-мпр Минздрава Иркутской области «Об обеспечении граждан Российской Федерации, проживающих на территории Иркутской области, лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания, не входящими в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренными соответствующей клинической рекомендацией, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинских организаций, расположенных на территории Иркутской области, за счет средств областного бюджета» с приложением регистра пациентов.

Участники экспертного совета:

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

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор Российской академии наук, президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, председатель Проблемной комиссии по опухолям головы и шеи при Российской академии наук, заместитель главного редактора журнала «Опухоли головы и шеи», заведующий отделением опухолей головы и шеи онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Пак Максим Бокманович, к.м.н., онколог-хирург отделения опухолей головы и шеи онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)