

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

ONCOHEMATOLOGY

*Обзор экспертного совета
«Множественная миелома»*

*Лечение рецидивов и рефрактерных
форм острого миелоидного
лейкоза у детей*

*Дифференцированная,
иммуноориентированная терапия
анapластической крупноклеточной
лимфомы у детей и подростков*

*Значение иммуногистохимического
исследования костного мозга
у пациентов с плазмоклеточными
новообразованиями*

*Гамма-резонансный метод
диагностики лейкоза*

*Специфика оказания
медицинской помощи в рамках
телемедицины у пациентов
с парапротеинемическими
гемобластозами*

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 2023 • ТОМ 18 • № 2

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2
2023
Том 18 /
Volume 18

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

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

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

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

Онкогематология. 2023. Том 18.
№ 2. 1–112.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.

Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

2 ^{ТОМ 18}
'23

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)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

Минков 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 кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра 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 лимфолифферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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. 18
'23

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

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

Onkogematologiya. 2023. Volume 18. No. 2. 1–112.
© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Dobrovoin, Mikhail M., MD, PhD, Nuclear Medicine Division, St. Jude Children’s Research Hospital (Memphis, USA)

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

Krivolapov, 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)

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА. ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

- М.И. Ахмедов, П.А. Зейналова*
 Обзор экспертного совета «Множественная миелома» 10

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев*
 Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей 17
- И.В. Грибкова*
 Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей 25
- А.С. Волкова, Т.Т. Валиев*
 Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 35

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, М.А. Заварцев, О.А. Рукавицын*
 Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием 45
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, Н.Н. Климкович*
 Значение иммуногистохимического исследования костного мозга у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями 53
- П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина*
 Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса 60

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

- Ч.Х. Валиахметова, Э.И. Сираева*
 Современные возможности улучшения результатов профилактики и течения инфекции COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (региональный анализ) 68

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

- М.М. Гусейнов, И.К. Камилов, М.М. Расулов*
 Гамма-резонансный метод диагностики лейкоза 74

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА

- М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева*
 Специфика оказания медицинской помощи в рамках телемедицины у пациентов с паразитозами 80

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- Г.А. Клясова, А.В. Фёдорова, С.А. Хрульнова, И.Н. Фролова, А.В. Ветохина, И.В. Молчанова, О.Ю. Куцевалова*
 Чувствительность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования 87
- В.Р. Янбухтина, И.С. Зюзгин, Т.В. Шнейдер, П.К. Хорошева, А.А. Зверькова, И.А. Боровичков, Г.Б. Кучма, Е.А. Кулагин, Л.В. Стельмах, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Е.В. Морозова, Ю.Д. Рабик, И.С. Мусеев, В.И. Трофимов*
 Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов 100

MULTIPLE MYELOMA. EXPERT COUNCIL DISCUSSION

- M.I. Akhmedov, P.A. Zeynalova*
Expert Council Review “Multiple myeloma” 10

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

- F.A. Makhacheva, T.T. Valiev*
Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia 17
- I.V. Gribkova*
Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies 25
- A.S. Volkova, T.T. Valiev*
Differentiated, immunobased approach of anaplastic large cell lymphoma treatment in children and adolescents: literature review and protocol ALCL-NII DOG-2003 results. 35

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, AND TREATMENT ADVANCES

- V.T. Sakhin, E.V. Kryukov, S.P. Kazakov, A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko, M.A. Zavartsev, O.A. Rukavitsyn*
Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination 45
- Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, Zh.N. Pugacheva, N.N. Klimkovich*
Significance of bone marrow immunohistochemical analysis in patients with plasma cell neoplasms. 53
- P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina*
Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue 60

TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH COVID-19

- Ch.Kh. Valiakhmetova, E.I. Siraeva*
Current opportunities to improve outcomes of COVID-19 infection prevention and course in patients with lymphoproliferative diseases (regional analysis) 68

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE: THEORETICAL AND CONTROVERSIAL ASPECTS

- M.M. Guseynov, I.K. Kamilov, M.M. Rasulov*
Gamma-resonance method for the diagnosis of leukemia 74

APPLICATION OF TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN THE PRACTICE OF ONCOLOGIST

- M.V. Soloveva, M.V. Solovev, L.P. Mendeleeva*
Specifics of the telemedicine in patients with paraproteinemic hemoblastoses 80

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

- G.A. Klyasova, A.V. Fedorova, S.A. Khrulnova, I.N. Frolova, A.V. Vetokhina, I.V. Molchanova, O.Yu. Kutsevalova*
In vitro activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture from patients with hematological diseases: results of a multicenter study 87
- V.R. Yanbukhtina, I.S. Zyuzgin, T.V. Shneyder, P.K. Khorosheva, A.A. Zver'kova, I.A. Borovichkov, G.B. Kuchma, E.A. Kulagin, L.V. Stel'makh, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, E.V. Morozova, Yu.D. Rabik, I.S. Moiseev, V.I. Trofimov*
Toxic and infectious lung injury differential diagnosis specifics in oncohematological patients. 100

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16



Для цитирования: Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома». Онкогематология 2023;18(2):10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16

For citation: Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Expert Council Review “Multiple myeloma”. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16

Обзор экспертного совета «Множественная миелома»

17 декабря 2022 г.

17 декабря 2022 г. в Москве состоялся экспертный совет «Множественная миелома». Мероприятие было организовано Онкологическим центром Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). На конференции ведущие специалисты в области гематологии обсудили самые актуальные вопросы диагностики и лечения больных множественной миеломой, а также поделились собственными подходами к терапии этого заболевания.

В ходе экспертного совета ведущие специалисты страны обсудили использование современных схем и режимов терапии впервые диагностированной и рецидивирующей множественной миеломы у пациентов как кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК), так и не кандидатов, поделились опытом терапии наиболее частых осложнений, наблюдаемых у больных множественной миеломой, а также представили актуальные возможности диагностики этого заболевания.

Открывая конференцию, **д.м.н., профессор Сергей Васильевич Семочкин** привел исторический обзор эволюции представлений о множественной миеломе. Первым пациентом с множественной миеломой считается Томас Александр Макбин — бакалейщик из Лондона, которого в 1845 г. по поводу выраженных отеков, сильных болей в костях и спонтанных переломов наблюдал доктор Уильям Макинтайр [1]. В связи с отеками доктор Макинтайр заподозрил у больного нефрит и решил протестировать мочу на наличие альбумина. К его удивлению, при нагревании мочи белковый осадок растворялся при температуре 75 °С, что для альбумина не является характерным свойством. Тогда он отправил образцы мочи биохимику Генри Бенс-Джонсу в больницу Святого Георгия, который, изучив свойства полученного белка, в 1847 г. в журнале The Lancet описал найденный белок как «гидратированный продукт окисления альбумина» [2]. В 1873 г. видным отечественным деятелем медицины, профессором Осипом Александровичем Рустицким во время стажировки в институте патологической анатомии в университете Страсбурга при аутопсии 47-летнего мужчины с множественными опухолями костей черепа, плечевой кости, ребер, грудины и позвонков был впервые предложен термин «множественная миелома». Наконец, в 1889 г. австрийский патолог Отто Калер связал между собой работы О.А. Рустицкого и Г. Бенс-Джонса

в одно заболевание. При аутопсии 54-летнего мужчины им были обнаружены костные поражения, описанные ранее О.А. Рустицким при множественной миеломе, а белок мочи имел характеристики, схожие с белком, описанным Г. Бенс-Джонсом [3]. В ходе доклада была также подчеркнута роль советских ученых во главе с Николаем Николаевичем Блохиным в синтезе сарколизина — первого эффективного противомиеломного препарата, а также приведен исторический экскурс по эволюции противомиеломной терапии.

Д.м.н., профессор Владислав Олегович Саржевский осветил роль трансплантации костного мозга в лечении больных множественной миеломой. Согласно американским, европейским и российским клиническим рекомендациям, в настоящее время выполнение всем пациентам ауто-ТГСК в 1-й линии терапии является стандартным подходом при условии отсутствия у них противопоказаний к проведению трансплантации [4–6]. Профессор В.О. Саржевский представил клинический случай лечения пациента 57 лет с множественной миеломой иммунохимического варианта G_κ, протеинурией Бенс-Джонса κ и мутацией t(11;14)(q13;q14). После 1-го курса индукционной терапии в режиме СуVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) у больного было отмечено прогрессирование заболевания, в связи с чем проведено 2 курса терапии в режиме VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) с достижением минимального ответа в виде снижения парапротеинемии на 25 %. В связи с этим больному была предложена терапия с включением анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба. Проведено 2 курса терапии в режиме Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) с достижением полной ремиссии (ПР), что позволило впоследствии выполнить пациенту ауто-ТГСК. Таким образом, было продемонстрировано преимущество применения даратумумаба в лечении множественной миеломы как

терапевтического «мостика» к ауто-ТГСК. В связи с этим врачи и исследователи в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова предположили, что инкорпорация даратумумаба в режим предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом может привести к максимально глубокому противоопухолевому ответу и улучшить трансплантационные результаты терапии множественной миеломы. В.О. Саржевским была представлена схема терапии, согласно которой введения даратумумаба осуществляются в дни -7 , 0 , $+7$ и $+14$ от трансфузии ауто-ТГСК.

В настоящий момент проведено исследование, в которое были включены 17 пациентов (47 % мужчин и 53 % женщин). Медиана возраста пациентов – 56 (41–65) лет. У 50 % больных трансплантация проведена в очень хорошей частичной ремиссии заболевания (ОХЧР), у 25 % – в ПР и у 25 % – в частичной ремиссии (ЧР). Инкорпорация даратумумаба в режим кондиционирования не сопровождалась увеличением токсичности: медиана длительности агранулоцитоза составила 7,5 (6–13) дня, тромбоцитопении – 6 (3–16) дней. Наиболее частым проявлением негематологической токсичности были инфекции, которые констатированы у 5 (29,4 %) больных, у 4 (80 %) из них выявлена инфекция кровотока, у 1 (20 %) – пневмония. При контрольном обследовании на сроке $+3$ мес после ауто-ТГСК 64 % больных достигли строгой ПР, 31 % – ПР, 5 % – ОХЧР. Таким образом, применение даратумумаба в перитрансплантационном периоде сопровождалось улучшением ответа после ауто-ТГСК у 13 (81 %) больных, при этом не отмечалось проявлений кумулятивной токсичности от добавления даратумумаба к стандартному режиму предтрансплантационного кондиционирования.

Значению минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе был посвящен доклад **д.б.н. Людмилы Юрьевны Гривцовой**. В настоящий момент МОБ является мощным прогностическим фактором общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости пациентов с множественной миеломой. Основные методы, широко применяемые в оценке МОБ при множественной миеломе, – многоцветная проточная цитометрия и молекулярно-генетические методы исследования. Критерием достижения МОБ-отрицательной ремиссии считается отсутствие клональных плазматических клеток, определяемое методами, чувствительность которых составляет не менее 1×10^{-5} (1 на 100 тыс. клеток). При этом анализ необходимо проводить в образце с количеством клеток не менее 2 млн [7]. Применение 8-параметровой проточной цитометрии (цитометрия нового поколения) позволяет достичь чувствительности 1×10^{-6} (1 на 1 млн клеток) [8]. Использование 10-параметровой проточной цитометрии с включением CD138/CD27/CD117/CD38/CD56/CD45/CD19/CyIlgk/CyIlg/CD81 значительно увеличивает чувствительность метода до 2×10^{-6} [9]. Значение

МОБ как независимого фактора прогноза было продемонстрировано в исследовании испанской группы РЕТНЕМА, в котором достижение МОБ-отрицательной ремиссии у пациентов групп высокого и стандартного цитогенетического риска сопровождалось сопоставимыми показателями выживаемости (97 и 91 % соответственно) [10]. Таким образом, включение новых агентов, позволяющих достичь максимально глубоких ответов, в индукционные режимы терапии дало бы возможность улучшить терапевтические результаты. Так, по данным исследования МАIA, инкорпорация даратумумаба в режим Rd (леналидомид, дексаметазон) сопровождалась значимо большей частотой достижения МОБ-отрицательных ремиссий на всех контрольных точках [11]. У пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы включение даратумумаба в режимы Rd (исследование POLLUX) и Vd (бортезомиб, дексаметазон) (исследование CASTOR) сопровождалось более чем 3-кратным увеличением частоты достижения МОБ-отрицательного статуса [12, 13]. В заключение доклада Л.Ю. Гривцова вновь подчеркнула важность критерия МОБ как прогностического маркера успеха терапии и роль даратумумаба в качестве наиболее эффективного препарата, позволяющего со значимо большей частотой добиться МОБ-отрицательных ремиссий как в случае первично-диагностированной множественной миеломы, так и при рецидиве или рефрактерном течении заболевания.

Важность применения наиболее эффективных препаратов в более ранних линиях терапии множественной миеломы была подчеркнута **д.м.н., профессором Олегом Анатольевичем Рукавицыным**. При непрямом сравнении когорт пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, включенных в исследования II–III фаз, наиболее продолжительная медиана БПВ была отмечена при инкорпорации даратумумаба в схему терапии Rd и составила 44,5 мес (Dara-Rd) по сравнению с 26,3 мес при включении карфилзомиба (KRd), 20,6 мес при использовании режима с иксазомибом (Ixa-Rd) и 19,4 мес при применении элутузумаба (Elo-Rd) [14–16]. Опираясь на полученные данные, профессор О.А. Рукавицын также наглядно продемонстрировал преимущества включения даратумумаба в режимы терапии рецидивирующей множественной миеломы. Так, в исследовании CANDOR инкорпорация даратумумаба в режим с карфилзомибом и дексаметазоном (Dara-Kd) значимо улучшила показатели БПВ: медиана 28,6 мес в группе Dara-Kd против 15,2 мес в группе Kd ($p < 0,0001$) [17]. Результаты исследования CASTOR выявили увеличение БПВ при использовании режима Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон): медиана 16,7 мес против 7,1 мес в группе Vd ($p < 0,0001$) [12]. Наконец, в исследовании APOLLO медиана БПВ при использовании режима с включением даратумумаба, помалидомида и дексаметазона (Dara-Pd) составила 12,4 мес против 6,5 мес при применении дуплета

($p < 0,0001$) [18]. Таким образом, добавление анти-CD38-моноклонального антитела – даратумумаба – значительно увеличивает эффективность терапии в любой комбинации, что позволяет использовать данные режимы для долгосрочной непрерывной терапии и профилактики рецидивов.

В докладе **д.м.н., профессор Первин Айдыновна Зейналова** подчеркнула неизлечимость множественной миеломы, а значит, важность достижения глубоких ремиссий на более ранних этапах для улучшения долгосрочных результатов терапии. Наиболее эффективным классом препаратов являются моноклональные антитела к CD38 – даратумумаб и изатуксимаб. Несмотря на общий связывающий рецептор, эпитопы связывания с CD38 у препаратов различны. Таким образом, даратумумаб способен вызывать апоптоз за счет вторичного сигналинга, в то время как изатуксимаб за счет уникального связывания способен вызывать прямой апоптоз опухолевых клеток [19]. В исследовании ИКЕМА добавление изатуксимаба к режиму Kd (Isa-Kd) значимо улучшало показатели БПВ (медиана 35,7 мес против 19,2 мес), что сопровождалось практически двукратным снижением риска развития рецидива (относительный риск 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,79) [20]. Частота достижения МОБ-отрицательных ремиссий была также выше в группе Isa-Kd и составила 33,5 % против 15,4 % в группе Kd (отношение шансов 2,78; 95 % ДИ 1,55–4,99). В исследовании ICARIA добавление изатуксимаба к режиму Pd также сопровождалось улучшением показателей БПВ: медиана 11,1 мес против 5,9 мес ($p < 0,0001$) [21]. Частота достижения композитного ответа (ПР + ОХЧР + ЧР) была выше в группе Isa-Pd и составила 60,4 % против 35,3 % в группе Pd ($p < 0,0001$). Инкорпорация изатуксимаба не сопровождалась увеличением токсичности. Так, частота нежелательных явлений, приведших к полной отмене терапии, составила 7,2 % в группе Isa-Pd против 12,8 % в группе Pd. Не менее важным преимуществом применения триплета являлась большая частота достижения полного почечного ответа (71,9 %) по сравнению с таковой при использовании дуплета (38,1 %). В заключение доклада профессор П.А. Зейналова вновь акцентировала внимание на важности инкорпорации моноклональных антител в режимы терапии множественной миеломы, позволяющей достичь более глубоких ответов на терапию по сравнению с ранее принятыми стандартами.

Проблему инфекционных осложнений на разных этапах терапии множественной миеломы осветил **к.м.н. Мобил Илгарович Ахмедов**. Частота развития инфекционных осложнений среди пациентов-кандидатов на ауто-ТГСК может достигать 95 %, при этом наиболее часто инфекции констатируют в фазу плато и на этапе ауто-ТГСК. В структуре инфекционных осложнений преобладают пневмонии (42,4 %), инфекции кровотока (13,0 %) и инфекции мягких тканей

(12,2 %), а этиологически более половины всех инфекционных эпизодов (54,7 %) вызвано бактериальными возбудителями, в то время как доля вирусных и грибковых инфекций составляет 40,2 и 5,7 % соответственно [22]. У не кандидатов на трансплантацию частота развития инфекционных осложнений составляет 65,4 % и возникают они преимущественно в дебюте заболевания [23]. В связи с использованием большого количества таргетных препаратов в различных комбинациях режимов терапии множественной миеломы спектр инфекционных осложнений напрямую зависит от механизма иммуносупрессивного действия антимиеломных агентов. Так, основное проявление инфекционных осложнений на фоне терапии ингибиторами протеасомы за счет супрессии Т-клеточного звена иммунитета – реактивация опоясывающего герпеса, в то время как нейтропения – основной механизм развития инфекционных осложнений при использовании моноклональных антител или иммуномодулирующих агентов. В метаанализе 31 рандомизированного контролируемого исследования по оценке риска развития инфекционных осложнений на фоне современных режимов терапии множественной миеломы был сделан вывод, что основным триггером развития инфекций является соматический статус больного [24]. На этапе трансплантации основные проявления инфекционных осложнений – инфекции кровотока и пневмонии, при этом основными факторами риска развития инфекционных осложнений в фазу до приживления трансплантата являются нейтропения, мукозиты и наличие постоянного центрального венозного доступа, в то время как в фазу после приживления на первую роль выходят реакция «трансплантат против хозяина» в случае аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и нарушения клеточного и гуморального иммунитета [25–29]. Частота развития мукозитов на фоне предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом составляет 75 %, при этом частота развития тяжелых мукозитов – 21 % [30]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по сопроводительной терапии в онкологии в основе профилактики мукозитов, обусловленных предтрансплантационным кондиционированием, лежат криотерапия и гигиена полости рта [31]. Ввиду отсутствия убедительной доказательной базы принципы терапии сводятся к адекватной анальгезии.

В 2022 г. для терапии хронического болевого синдрома, в том числе при злокачественных новообразованиях, в России был зарегистрирован уникальный отечественный препарат тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид), который является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов. Взаимодействие тафалгина с δ -рецепторами ниже на 3 порядка, а с остальными опиоидными рецепторами взаимодействие не определяется. Таким образом, высокая специфичность препарата тафалгин к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных

эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов. Кроме этого, в отличие от опиатов метаболизм тафалгина не зависит от CYP3A4, что критически важно с точки зрения развития возможных лекарственных взаимодействий. Тафалгин характеризуется быстрой абсорбцией при подкожном введении (менее 30 мин) и, следовательно, скорым развитием клинического эффекта и не кумулирует в организме при многократном подкожном введении [32]. Препарат был зарегистрирован на основе данных многоцентрового рандомизированного исследования у пациентов с болевым синдромом, вызванным злокачественными заболеваниями [33]. По оценке исследователей, уже ко 2-му визиту частота достижения отличного эффекта по шкале Лейкерта при терапии хронической боли тафалгином составила 56 % против 33 % при терапии морфином ($p = 0,0209$). По оценке пациентов, частота развития отличного эффекта была также выше в группе тафалгина и составила 70 % против 50 % в группе морфина ($p = 0,0385$). При этом в группе больных, которым проводилась терапия тафалгином, наблюдалась меньшая частота развития нежелательных явлений: 36,69 % (44/120) против 72,88 % (43/59) соответственно. Таким образом, для терапии хронической боли тафалгин по сравнению с морфином является более эффективным препаратом, сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов и не требует оформления контрольно-учетной документации.

В докладе М.И. Ахмедов представил данные единственного на сегодняшний день исследования по частоте инфекционных осложнений после терапии лимфоцитами с химерными анти-BCMA антигенными рецепторами (CAR-T) [34]. Частота развития инфекционных осложнений составила 53 %, которые возникали преимущественно в первые 100 дней после трансфузии CAR-T-лимфоцитов. Основным проявлением инфекций были инфекции верхних (30 %) и нижних (34 %) дыхательных путей, преимущественно вызванные респираторными вирусами (54 %).

В докладе к.м.н. Юлия Евгеньевна Рябухина поделилась собственным опытом Клинического госпиталя «Лапино» по лечению больных множественной миеломой даратумумабсодержащими режимами, в том числе уникальным опытом применения даратумумаба в 1-ю линию терапии. Всего были пролечены 6 больных, медиана возраста составила 63,5 года. Была продемонстрирована высокая эффективность режимов на основе даратумумаба как у больных-кандидатов на ауто-ТГСК, так и среди не кандидатов.

В настоящее время важной проблемой является пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В докладе к.м.н. Евгения Ивановна Желнова поделилась опытом Городской клинической больницы № 52 по лечению больных множественной миеломой в период пандемии COVID-19. Всего в условиях стационара с марта 2020 г. по февраль 2022 г. были пролечены более

1000 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19, из них 9,1 % ($n = 98$) – пациенты с множественной миеломой. Медиана возраста составила 64 (54–83) года. Летальность в этой группе больных составила 27 % ($n = 24$), при этом летальность была выше с увеличением стадии заболевания, при активной фазе заболевания и с увеличением легочного поражения. Более высокие показатели смертности отмечены среди пациентов, получавших бортезомибсодержащие схемы терапии. Летальность в этой группе составила 14 %, в то время как аналогичный показатель среди пациентов, получавших леналидомидсодержащие схемы, – лишь 3 %. Е.И. Желнова связывает полученные результаты с иммуномодулирующим действием леналидомида, что может способствовать более благоприятному течению новой коронавирусной инфекции у больных множественной миеломой. Таким образом, оптимальным режимом терапии множественной миеломы в эру пандемии COVID-19 является режим на основе леналидомида и дексаметазона с возможным опциональным добавлением ингибиторов протеасомы или моноклональных антител.

Д.м.н. Галина Анатольевна Дудина осветила проблему инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у больных множественной миеломой. Было отмечено, что у ВИЧ-инфицированных множественная миелома возникает в гораздо более молодом возрасте (42 года) по сравнению с общей популяцией. Кроме этого, у ВИЧ-инфицированных больных множественная миелома имеет атипичную клиническую эволюцию с тенденцией к проявлению в виде солитарной плазмоцитомы и секреции низкого уровня парапротеина. При этом прогрессирование множественной миеломы у ВИЧ-инфицированных пациентов быстрое, а ОВ короткая. Подходы к терапии множественной миеломы у ВИЧ-инфицированных идентичны общепринятым с включением антиретровирусных препаратов в схему терапии.

Современному взгляду на осложнения у больных множественной миеломой был посвящен доклад д.м.н. Елены Георгиевны Громовой. Основными осложнениями, регистрируемыми у пациентов с множественной миеломой, являются почечные повреждения, анемии, инфекции, поражения костей, а также полинейропатии. Типичные варианты почечного поражения при множественной миеломе – миеломная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь отложения тяжелых/легких цепей иммуноглобулина, синдром Фанкони взрослых, плазмноклеточная инфильтрация почек, пролиферативный гломерулонефрит, мочекишечная и радиоконтрастная нефропатия. Важным элементом терапии почечного поражения при множественной миеломе являются коррективы доз нефротоксичных препаратов (леналидомида, мелфалана), а также максимальное снижение опухолевой нагрузки. В связи с этим препаратом выбора при почечном поражении будут схемы терапии на основе ингибиторов протеасомы

и дексаметазона, метаболизм которых не зависит от функции почек. Среди современных методик экстракорпоральной коррекции почечной функции у больных множественной миеломой выделяют гемодиализ (рекомендован при изолированном почечном поражении), гемодиализацию (при смешанном поражении, в том числе при лекарственной токсичности), плазмаферез/плазмафильтрацию (у пациентов с синдромом гипервязкости), двойную каскадную плазмафильтрацию. В настоящий момент получены данные, что при снижении уровня свободных легких цепей к 21-му дню терапии на 60 % вероятность восстановления функции почек составляет примерно 80 %.

Заключительный доклад д.м.н. **Евгений Евгеньевич Звонков** посвятил CAR-T-клеточной терапии при множественной миеломе. В исследовании KaгMМа, включившем 128 пациентов, применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии (Idecabtagene Vicleucel) в группе сильно предлеченных больных (84 % с тройной рефрактерностью и 26 % с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T – 6) сопровождалось высокой эффективностью. При медиане наблюдения 24,8 мес частота достижения ОХЧР составила 73 %, ПР – 26 %, а 26 % больных достигли МОБ-отрицательного статуса. Медиана продолжительности ответа на терапию составила 10,9 мес, медиана

БПВ – 8,6 мес. Медиана ОВ составила внушительные 24,8 мес [35]. В исследовании CARTITUDE-1 ($n = 97$) в сопоставимой группе больных (88 % с тройной резистентностью, 42 % с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T – 6) при медиане наблюдения 18 мес частота достижения ответа на терапию составила 98 %, строгой ПР – 80 %, а 58 % больных достигли МОБ-отрицательного статуса. Высокая частота глубоких ответов на терапию транслировалась во впечатляющие показатели БПВ (66 %) и ОВ (81 %) [36].

*Материал подготовили
Ахмедов Мобил Илгарович,*

к.м.н., старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Зейналова Первин Айдыновна,

д.м.н., профессор кафедры онкологии ФGAOУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Участники экспертного совета:

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

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор, руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Саржевский Владислав Олегович, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., заведующая отделением лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

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

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

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

Ахов Андемир Олегович, к.м.н., врач-травматолог Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Желнова Евгения Ивановна, к.м.н., заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (Москва)

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва)

Громова Елена Георгиевна, д.м.н., врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

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

- Wikilite 2-A brief history of diagnostic tests for myeloma: Bence Jones protein and beyond. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Wikilite-2-A-brief-history-of-diagnostic-tests-for/13acb192de6ef5762f3242489e8480188ea2a37e> (accessed March 11, 2023).
- Jones H.V. Papers on chemical pathology. Prefaced by the Gulstonian Lectures, read at the Royal College of Physicians, 1846. *Lancet* 1847;50(1263):511–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)63246-4
- Prager medizinische Wochenschrift: offizielles Organ d. Deutschen Section der Aerztekammer für das Königreich Böhmen, d. Aerztekammer für das Königreich Böhmen, d. Centralvereins Deutscher Aerzte in Böhmen, d. Centralvereins Deutscher Aerzte in Mähren u.d. Vereines Deutscher Aerzte in Prag. Bellmann, 1877.
- Callander N.S., Baljevic M., Adekola K. et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):8–19. DOI: 10.6004/jncn.2022.0002
- Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Доступно по: <https://risoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (дата обращения 11.03.2023).
Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. Available at: <https://risoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (accessed March 11, 2023). (In Russ.).
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014
- Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827
- Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094–103. DOI: 10.1038/leu.2017.29
- Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(23):2456–64. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858613
- Kumar S., Facon T., Usmani S.Z. et al. Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the phase 3 MAIA Study. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134847.html> (accessed March 11, 2023).
- Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038
- Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
- Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321
- Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
- Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
- Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
- Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
- Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
- Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- Teh B.W., Harrison S.J., Worth L.J. et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol* 2015;171(1):100–8. DOI: 10.1111/bjh.13532
- Dumontet C., Hulin C., Dimopoulos M.A. et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia* 2018;32(6):1404–13. DOI: 10.1038/s41375-018-0133-x
- Balmaceda N., Aziz M., Chandrasekar V.T. et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer* 2021;21(1):730. DOI: 10.1186/s12885-021-08451-x
- Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H. et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell

- transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(9):795–801. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703920
26. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant* 2021;35(2):e14172. DOI: 10.1111/ctr.14172
 27. Akhmedov M., Wais V., Sala E. et al. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis* 2020;22(4):e13276. DOI: 10.1111/tid.13276
 28. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Incidence, etiology, risk factors and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(3):e13842. DOI: 10.1111/tid.13842
 29. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L., Parovichnikova E. Recurrent bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21(1):87–90. DOI: 10.1080/14787210.2023.2151440
 30. Graziutti M.L., Dong L., Miceli M.H. et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(7):501–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705471
 31. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy: MASCC/ISOO Mucositis Guidelines. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592
 32. Тафалгин. Инструкция по применению. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (дата обращения 11.03.2023).
 33. Тафалгин. Instructions for use. Register of Medicinal Products of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (accessed March 11, 2023). (In Russ.).
 33. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзеева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138
 - Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138
 34. Kambhampati S., Sheng Y., Huang C.Y. et al. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2022;6(7):2045–54. Available at: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/7/2045/476960/Infectious-complications-in-patients-with-relapsed> (accessed March 11, 2023). DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004079
 35. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
 36. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24



Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Несмотря на современные программы терапии с включением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, результаты лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Показатели 5-летней общей выживаемости составляют около 70 %. В 2 раза ниже (около 35 %) показатель 5-летней общей выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Частота неудач терапии впервые диагностированного ОМЛ и неудовлетворительные результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм заболевания заставляют оптимизировать протоколы терапии.

Цель исследования – многолетний ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1997 по 2022 г.

Результаты. При сравнении 5 различных программ терапии 2-й линии выявлено, что пациенты, получившие индукцию 2-й ремиссии по схеме FLA + FLA, достигали ответа (полного или частичного) чаще – в 81,8 % случаев. При добавлении к схеме терапии эпигенетических агентов (азациитидина, децитабина, вальпроевой и полностью трансретиноевой кислот) отмечено достижение ответа у всех больных (100 %; $n = 27$), тогда как в группе пациентов без эпигенетических агентов ($n = 27$) частота ответов составила 81,5 % ($p = 0,003$). Наилучшим оказался показатель 5-летней общей выживаемости среди больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, которые получили терапию повторной ремиссии с включением эпигенетических агентов и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток после терапии индукции 2-й ремиссии – $51,3 \pm 9,7$ %.

Заключение. Интенсивная полихимиотерапия флударабин- и цитарабинсодержащими режимами с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и эпигенетическими агентами является современным патогенетически обоснованным подходом к лечению рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у детей. Вероятно, определение роли и места таргетных препаратов (гемтузумаба озогамицина) позволит продолжить совершенствование методов лечения данной неблагоприятной группы больных.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, рецидив, лечение

Для цитирования: Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология 2023;18(2):17–24. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24

Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Despite the modern therapy programs including hematopoietic stem cell transplantation, the treatment outcomes for children with acute myeloid leukemia (AML) remain unsatisfactory. The 5-year overall survival rate is about 70 %. The 5-year overall survival rate for patients with relapsed and refractory AML is 2 times lower (about 35 %). The treatment failure rate in primary AML and unsatisfactory results in relapsed and refractory AML make it necessary to optimize therapy protocols.

Aim was a long-term retro- and prospective analysis of clinical and laboratory characteristics and treatment outcomes in patients with relapsed and refractory forms of AML.

Materials and methods. This article presents the treatment results of 54 patients from 1 to 18 years of age, with relapsed and refractory AML treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 1997 to 2022.

Results. A comparison of 5 different programs revealed that patients who received second remission induction with the FLA + FLA scheme had 81.8 % of response (complete or partial) achievement. Analysis of the results in achievement

the second remission in patients received epigenetic agents (azacytidine, decitabine, valproic and all-trans retinoid acids) with second-line chemotherapy found that treatment response rate was 100 % ($n = 27$), in contrast to patients received only second-line chemotherapy ($n = 27$) – 81.5 % ($p = 0.003$). The best treatment results were in group of patients whose treatment included epigenetic agents and allogenic hematopoietic stem cell transplantation after second remission induction – 5-year overall survival was 51.3 ± 9.7 %.

Conclusion. Intensive polychemotherapy with fludarabine- and cytarabine-containing regimens with following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and epigenetic agents are current trend and pathogenetically based approach for relapsed and refractory pediatric AML. Probable, the definition of the role and place of targeted drugs (gemtuzumab ozogamicin) could continue the advances in treatment of such unfavorable patient group.

Keywords: children, acute myeloid leukemia, relapse, refractory, treatment

For citation: Makhacheva F.A., Valiev T.T. Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24

Введение

Современные исследовательские группы, занимающиеся лечением острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей, констатируют уже длительную стагнацию в результатах лечения. Попытки дальнейшей эскалации химиотерапевтических режимов невозможны, поскольку сопряжены с неконтролируемой токсичностью, возможности эпигенетической и таргетной терапии продолжают изучаться.

В настоящее время многолетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с впервые диагностированным ОМЛ составляет около 70 % [1–3]. Повышения ОВ при ОМЛ удалось достичь прежде всего благодаря стратификации пациентов на группы риска; разработке и применению риск-адаптированных программ лечения; оптимизации терапии индукции, в том числе с использованием повторных курсов, включающих высокие дозы цитарабина; сформированной оптимальной схеме поддерживающей и сопроводительной терапии; появлению больших возможностей применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для пациентов группы высокого риска; практическому использованию новых терапевтических опций (эпигенетической и таргетной терапии и др.) в дополнение к стандартным протоколам лечения ОМЛ [1, 2].

Частота рецидивов при ОМЛ составляет 29,3 %, в 6,5 % случаев заболевание характеризуется рефрактерным течением [4]. Противорецидивные режимы химиотерапии включают флударабин, цитарабин, антрациклиновые антибиотики, но вероятность достижения 2-й ремиссии составляет от 45 до 80 %, а 4-летняя ОВ не превышает 40 % [5–8]. Так, Т.М. Соорег и соавт. продемонстрировали вероятность достижения полного ответа (ПО) в 48 % случаев рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у детей при применении комбинации клофарабина и цитарабина. Трехлетняя ОВ пациентов в этом исследовании составила 46 % [9]. При 2-м рецидиве и рефрактерном течении ОМЛ 5-летняя ОВ снижается до 14–15 % [10].

Международная исследовательская группа (I-BFM) разработала несколько версий протоколов лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ (AML-BFM-REZ91,

AML-BFM-REZ93, AML-BFM-REZ97/2001), при проведении которых частота достижения повторных ремиссий составила 78 % с использованием схемы FLAG (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в комбинации с антрациклинами [5, 11]. В рандомизированном исследовании группы I-BFM представлены результаты включения липосомального даунорубина (L-DNR) в схему FLAG (FLAG-DNR) в 1 курсе индукции повторной ремиссии ОМЛ. Среди 394 пациентов 197 получили FLAG и 197 – FLAG-DNR. Последующие курсы терапии проводились по схеме FLAG без L-DNR. Результаты лечения оказались лучше в группе больных, в терапии которых использовался L-DNR, – частота достижения ПО составила 69 %, тогда как в группе FLAG – 59 % ($p = 0,07$) [8].

В 2018 г. исследовательская группа BFM представила результаты применения гемтузумаба озогамицина у 76 детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Препарат назначался в виде монотерапии ($n = 36$) или в комбинации с цитарабином ($n = 36$) либо с другими препаратами ($n = 4$). При 4-летнем периоде наблюдения ОВ в общей группе больных составила 18 ± 5 %, тогда как при проведении аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) после гемтузумаба озогамицина – 27 %. Существенных различий в показателях ОВ при монотерапии гемтузумабом озогамицином и лечении комбинацией с цитарабином (\pm винкристин) не отмечено [12, 13].

Опыт применения эпигенетических препаратов в педиатрической практике лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ крайне мал. Децитабин является деметилирующим агентом и обеспечивает деградацию ДНК-метилтрансферазы (DNMT), ведущей к глобальному гипометилированию, блокированию синтеза ДНК. Так, применение децитабина у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ позволило получить общий ответ (ПО или частичный ответ (ЧО)) на лечение у 3 из 8 пациентов [14].

Для эффективного решения проблемы долгосрочной выживаемости детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ необходимо представлять и анализировать каждый новый опыт в лечении пациентов.

Цель исследования – многолетний ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1997 по 2022 г.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента (32 (59,3 %) мальчика и 22 (40,7 %) девочки), у которых с 1997 по 2022 г. были диагностированы рецидив или рефрактерное течение ОМЛ. Средний возраст пациентов составил 9,2 (1–18) года.

Диагностику рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ проводили во всех случаях общепринятыми методами, на основании клинических данных, анализа периферической крови, результатов морфологического, цитохимического, цитогенетического и иммунологического исследований клеток костного мозга. Во всех случаях диагноз ОМЛ соответствовал критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2001, 2008, 2016) и франко-американо-британской (FAB) классификации. Цитогенетический анализ проводили методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для выявления химерных онкогенов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

В рамках исследования была предусмотрена стратификация пациентов на 2 группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Критериями группы благоприятного прогностического риска являлись наличие *inv*(16), *t*(8;21), *t*(16;16), рецидив, возникший через 18 мес и более от начала терапии 1-й линии, и достижение ПО после 2 курсов индукции повторной ремиссии. Все остальные больные относились к группе неблагоприятного прогностического риска.

Критерии раннего/позднего рецидива и рефрактерного течения ОМЛ:

- поздний рецидив – более 18 мес от даты начала терапии;
- ранний рецидив – менее 18 мес от даты начала терапии;
- рефрактерное течение – отсутствие ответа после 2 курсов терапии индукции.

Критерии ответа на терапию 2-й линии:

- ПО – уменьшение числа бластных клеток в костном мозге до менее 5 % и отсутствие бластных клеток в периферической крови;
- ЧО – число бластных клеток в костном мозге составляет от 5 до 25 % и отсутствие бластных клеток в периферической крови после проведенной терапии.

Терапию рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ проводили по одной из противорецидивных схем: 2 последовательных курса FLA (флударабин, цитарабин)

(2FLA) ($n = 11$; 20,4 %); НАМ (цитарабин, митоксантрон) с флударабином и вепезидом ($n = 19$; 35,2 %); НАМ и FLA ($n = 10$; 18,5 %); FLA с азацитидином ($n = 10$; 18,5 %). Четыре (7,4 %) пациента получили «иную» противорецидивную полихимиотерапию (1-й курс: азацитидин в монорежиме, цитарабин с L-аспарагиназой и азацитидином, FLA, 2-й курс: бортезомиб в сочетании с цитарабином и даунорубицином).

Оценку ответа на лечение проводили на 15-й день от начала терапии и после восстановления показателей крови, но не позднее 28-го дня от начала схемы индукции повторной ремиссии. Второй курс противорецидивной терапии начинали не позднее 28-го дня от окончания 1-го курса, независимо от показателей периферической крови.

После окончания 2-го курса противорецидивной терапии и подтверждения сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии дальнейший этап лечения включал алло-ТГСК от полностью совместимого или гаплоидентичного донора.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Бессобытийную выживаемость рассчитывали от даты начала противорецидивного лечения до даты регистрации события (повторный рецидив, констатация рефрактерного течения, смерть от любой причины) или оценки статуса больного на момент окончания исследования (31.12.2022). ОВ рассчитывали от даты начала лечения до окончания исследования (31.12.2022) или смерти больного. Различия в показателях выживаемости в группах оценивали с помощью *log-rank*-теста. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью χ^2 -критерия. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Наиболее частым (31,5 % случаев) был М2-вариант ОМЛ по FAB-классификации. Цитогенетическое исследование выполнено 30 (55,6 %) пациентам (табл. 1).

Несмотря на диагностику нормального кариотипа в 33,3 % случаев, отмеченное разнообразие цитогенетических aberrаций в 66,7 % подтверждает крайне высокую гетерогенность ОМЛ.

Для всей исследуемой группы ($n = 54$) доля пациентов, достигших ПО после 1-го курса полихимиотерапии, составила 66,7 % ($n = 36$). ЧО отмечен у 24,1 % ($n = 13$). Отсутствовал ответ у 9,2 % ($n = 5$) пациентов. Индукционная летальность среди всех пациентов составила 3,7 % ($n = 2$).

Лучший ответ на терапию индукции 2-й ремиссии был в младшей возрастной группе, преимущественно у пациентов в возрасте от 1 до 3 лет, и составил 83,3 % (ПО/ЧО), тогда как в группе больных подросткового возраста (старше 14 лет) – 62,5 % ($p = 0,3$).

Среди пациентов с ранним рецидивом ($n = 27$) у 17 (63,0 %) констатирован ответ (ПО/ЧО) после 2-го курса индукции. Все 10 (37,0 %) пациентов, не достигшие ремиссии, погибли от прогрессирования заболевания, не успев получить ТГСК.

Таблица 1. Частота встречаемости цитогенетических aberrаций при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза ($n = 30$)

Table 1. The incidence of cytogenetic aberrations in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia ($n = 30$)

Цитогенетическая aberrация Cytogenetic abnormality	n	%
t(8;21)	2	6,7
t(10;11)(p13;q23) MLL/AF10	1	3,3
t(8;21)(q22;q22) AML/ETO	2	6,7
t(1;9)(p31;p23)	1	3,3
45,XY t(8;21)(q22;q22) AML/ETO	1	3,3
47,XY трисомия 8 trisomy 8	2	6,7
t(9;11) MLL-AF9	3	10,0
inv(16) (p13;q22)	1	3,3
t(9;11)	1	3,3
t(11;19)	2	6,7
t(3;12)	1	3,3
47,XY t(11;16)	1	3,3
45,XY	1	3,3
t(10;11)	1	3,3
Нормальный кариотип Normal karyotype	10	33,3

Среди 16 пациентов с поздним рецидивом достигли ответа (ПО/ЧО) на терапию 2-й линии 15 (93,8 %), в 1 (6,2 %) случае ремиссия не получена. В этой группе погибли 2 больных, не получив ТГСК (у 1 пациента констатирована стойкая резистентность ОМЛ, у 2-го больного, несмотря на ПО после терапии 2-й линии, отмечено прогрессирование заболевания).

Пациенты с рефрактерным течением ($n = 11$) в 81,8 % ($n = 9$) случаев достигли ответа (ПО/ЧО) после 2-го курса полихимиотерапии, у 2 (18,2 %) пациентов ОМЛ прогрессировал на фоне индукции 2-й ремиссии (у 1 – после 1-го курса, у 1 – после 2-го курса). При анализе частоты достижения ответа на терапию индукции по-

вторной ремиссии отмечено, что ПО и ЧО регистрировались несколько чаще среди пациентов с рефрактерным течением ОМЛ и поздними рецидивами ($p = 0,07$).

Корреляционной зависимости между ответом на терапию и вариантом ОМЛ по FAB-классификации не получено. Тем не менее, несмотря на малое число больных в анализируемых группах, выше (>50 %) частота ПО регистрировалась в группах больных с М1-, М6- и М7-вариантами ОМЛ ($p = 0,3$).

При цитогенетическом исследовании бластных клеток ОМЛ у 19 пациентов выявлены благоприятные хромосомные аномалии (t(8;21), inv(16), t(16;16)). В этой группе у 16 (84,2 %) пациентов зарегистрирован ответ на терапию 2-й линии (ПО – у 13 (68,4 %), ЧО – у 3 (15,8 %)), у 3 (15,8 %) пациентов ответа достичь не удалось. Пациенты, у которых не было выявлено благоприятных хромосомных аномалий ($n = 11$), наряду со сроками возникновения рецидива и ответом на проводимую терапию, составили группу неблагоприятного прогностического риска. Распределение пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от результатов цитогенетического исследования костного мозга представлено в табл. 2.

Таблица 2. Цитогенетические aberrации при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза у больных группы неблагоприятного прогноза ($n = 11$)

Table 2. Cytogenetic aberrations in unfavorable risk group patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia ($n = 11$)

Транслокация Translocation	n	Дополнительно Additionally	n
t(1;9)	1	–	–
t(3;12)	1	–	–
t(9;11)	4	MLL/AF9	3
t(10;11)	2	MLL/AF10	1
t(11;16)	1	47,XY	1
t(11;19)	2	–	–

У 7 из 11 пациентов группы неблагоприятного прогноза транслокации t(9;11), t(10;11) и t(11;16) сопровождалась дополнительными хромосомными и/или молекулярными аномалиями (см. табл. 2). Тем не менее у 8 (72,7 %) пациентов зафиксирован клинико-гематологический ответ (ПО – у 6, ЧО – у 2), у 3 (27,3 %) пациентов ответа достичь не удалось.

Результаты ответа на терапию 2-й линии в зависимости от используемой схемы полихимиотерапии распределились следующим образом. Среди 11 больных, получивших 2 курса FLA, отмечен ПО у 9 (81,8 %) пациентов, 2 (18,2 %) пациента не достигли ремиссии. Среди 19 пациентов, получивших курс НАМ + флударабин + вепезид, у 8 (42,1 %) был зарегистрирован ПО, у 6 (31,6 %) – ЧО, 5 (26,3 %) пациентов не достигли

ремиссии (следует отметить, что у 2 пациентов с ПО после 1-го курса индукции 2-й ремиссии ОМЛ прогрессировал на фоне 2-го курса, и в связи с рефрактерным течением ОМЛ пациенты погибли, не получив ТГСК). Среди 10 больных, получивших программу HAM + FLA, у 4 (40,0 %) пациентов зафиксирован ПО, у 4 (40,0 %) – ЧО, 1 (10,0 %) пациент ремиссии не достиг, 1 (10,0 %) пациент погиб после 1-го курса индукции 2-й ремиссии. Среди 10 больных, получивших программу FLA + азацитидин, у 6 (60,0 %) пациентов удалось достичь ПО, у 1 (10,0 %) – ЧО, у 3 (30,0 %) пациентов ОМЛ характеризовался рефрактерным к терапии течением. Среди 4 больных, получивших лечение по «иной» программе, у 1 пациента отмечен ПО, у 3 – ЧО, однако присоединившиеся осложнения в постхимиотерапевтическом

периоде на фоне аплазии кроветворения стали причиной летального исхода у 3 из 4 больных (табл. 3).

С учетом терапии 54 больных по 5 различным схемам (2 курса FLA, HAM + FLA, HAM с флударабином и вепезидом, FLA с азацитидином, «иные») достоверно оценить преимущества того или иного терапевтического режима не представилось возможным, тем не менее пациенты, получившие 2FLA или HAM + FLA, чаще достигали ответа (ПО/ЧО) на лечение – в 81,8 и 80,0 % случаев соответственно ($p = 0,1$).

Анализ результатов достижения повторной ремиссии в зависимости от включения эпигенетических препаратов (азацитидин, децитабин, вальпроевая или полностью трансретиноевая кислоты) в схему индукции повторной ремиссии показал достоверное ($p = 0,003$) преимущество.

Таблица 3. Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, получивших лечение по «иным» схемам терапии 2-й линии ($n = 4$)

Table 3. Characteristics of patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia treated by “other” second-line therapy ($n = 4$)

Номер пациента Patient	Пол Gender	Характеристика острого миелоидного лейкоза Acute myeloid leukemia characteristic	FAB-вариант FAB-variant	Цитогенетические aberrации Cytogenetic aberrations	Терапия Therapy	Ответ на 15-й день Response on day 15	Исход Outcome	Период наблюдения Follow up period
1	Женский Female	Поздний комбинированный рецидив с поражением костного мозга и центральной нервной системы Late combined relapse with bone marrow and central nervous system involvement	M4	Нет данных No data	Цитарабин + L-аспарагиназа + азацитидин Cytarabine + L-asparaginase + azacitidine	Полный ответ Complete response	Смерть от реакции «трансплантат против хозяина» Death due to graft versus host disease	5 мес 5 months
2	Мужской Male	Ранний комбинированный рецидив с поражением костного мозга и центральной нервной системы Early combined relapse with bone marrow and central nervous system involvement	M0	t(10;11) MLL/AF10	Азацитидин Azacitidine	Частичный ответ Partial response	Смерть от инфекционных осложнений (сепсис) после 1-го курса Death from infectious complications (sepsis) after 1 st course	1 мес 1 month
3	Женский Female	Ранний рецидив с поражением костного мозга Early relapse with bone marrow involvement	M5	t(9;11) MLL/AF9	1-й курс: FLA 2-й курс: бортезомиб + цитарабин + липосомальный даунорубин 1 st course: FLA 2 nd course: bortezomib + cytarabine + liposomal daunorubicin	Частичный ответ Partial response	Смерть от прогрессирования заболевания на фоне сепсиса Death from disease progression in the presence of sepsis	2 мес 2 months
4	Мужской Male	Рефрактерное течение Refractory disease	M6	45,XY	Азацитидин Azacitidine	Частичный ответ Partial response	Жив Alive	9 лет 9 years

Так, в группе из 27 пациентов, которым в программу терапии 2-й линии были включены эпигенетические агенты, ответы на лечение отмечены у всех (100 %) больных, тогда как в группе без эпигенетических агентов ($n = 27$) данный показатель составил 81,5 %.

У пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ 10-летняя ОВ составила $31,2 \pm 6,3$ %. Среди пациентов в возрасте от 1 до 3 лет 10-летняя ОВ оказалась наиболее высокой – $57,1 \pm 18,7$ % ($p = 0,5$).

Десятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов с ранним рецидивом составила $17,3 \pm 7,5$ %, с поздним – $26,7 \pm 11,4$ %, пациентов с изначально рефрактерной формой ОМЛ – $45,5 \pm 15,0$ % ($p = 0,05$) (рис. 1).

Десятилетняя ОВ пациентов с ранним рецидивом составила $17,8 \pm 7,5$ %, с поздним – $43,8 \pm 12,4$ %, пациентов с изначально рефрактерной формой ОМЛ – $45,5 \pm 15,0$ % ($p = 0,03$).

При анализе ОВ в зависимости от прогностической группы риска рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ отмечено, что 10-летняя ОВ пациентов группы благоприятного прогноза составила $60,0 \pm 21,9$ %, неблагоприятного – $27,0 \pm 9,1$ % ($p = 0,2$) (рис. 2).

Несмотря на статистически значимое более частое достижение противоопухолевого ответа на проводимую терапию при включении эпигенетических препаратов в схему терапии 2-й линии, достоверных преимуществ в многолетней ОВ данные препараты не показали. В группе пациентов, получавших эпигенетические препараты, 10-летняя ОВ составила $37,0 \pm 9,3$ %, тогда как в группе без эпигенетических препаратов – $25,0 \pm 8,5$ % (рис. 3).

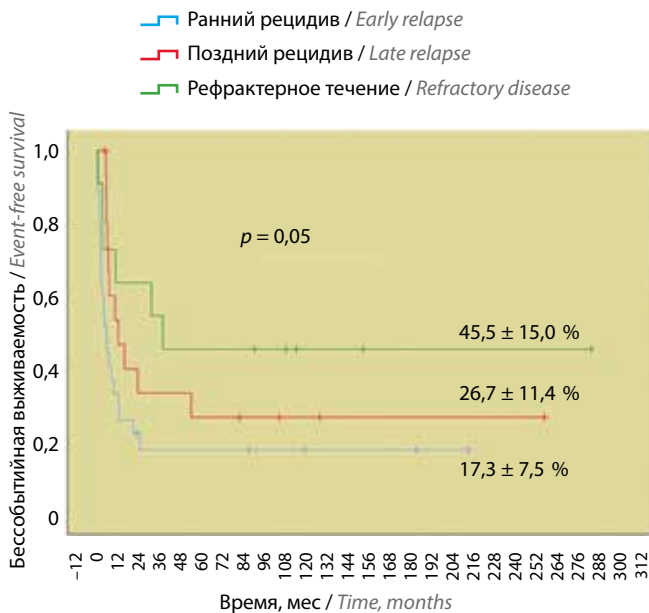


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от времени возникновения рецидива

Fig. 1. Event-free survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to the time of the relapse

Обязательной опцией комплексного лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ является проведение ТГСК. Алло-ТГСК позволяет существенно повысить результаты лечения больных и достичь многолетней ОВ в $51,4 \pm 9,7$ % случаев. Выполнение ауто-ТГСК или исключение ТГСК из программы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ достоверно снижает выживаемость больных (рис. 4).

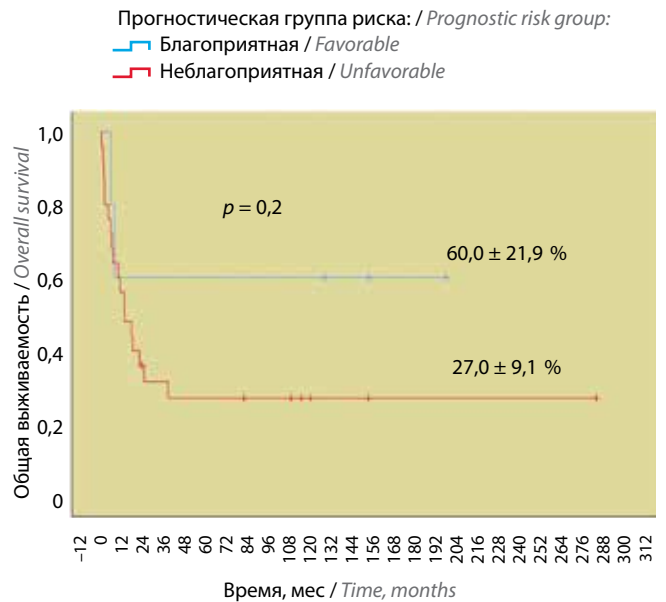


Рис. 2. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 2. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia in different prognostic groups

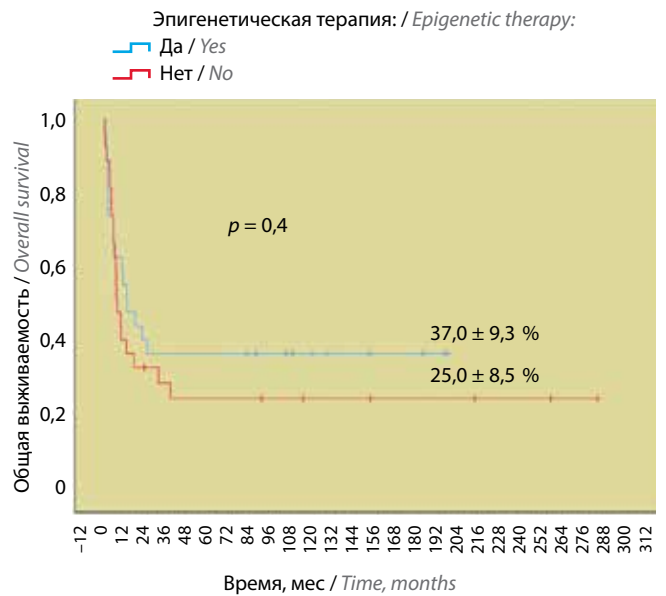


Рис. 3. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от получения эпигенетической терапии

Fig. 3. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to epigenetic therapy

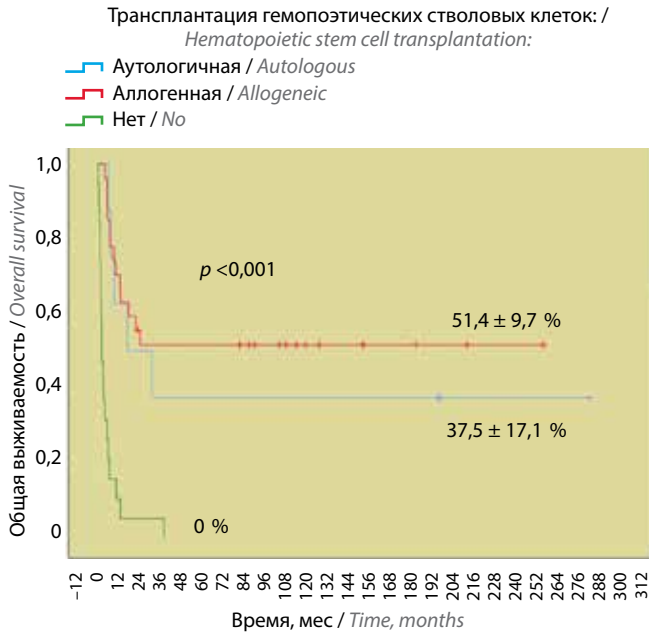


Рис. 4. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от вида полученной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 4. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to the type of hematopoietic stem cell transplantation

Пациенты, не получившие ТГСК ($n = 19$), погибли в течение 5 мес. Причины, по которым ТГСК не была проведена: рефрактерное течение ОМЛ без ответа на терапию 2-й линии ($n = 16$), присоединение тяжелых инфекционных осложнений на фоне прогрессии ОМЛ ($n = 3$).

Обсуждение

Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ остаются неудовлетворительными и нуждаются в дальнейшем улучшении. Как показывает наш опыт, 10-летняя ОВ при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ составляет $31,2 \pm 6,3$ %. При позд-

нем рецидиве, достижении ПО на терапию индукции повторной ремиссии и обнаружении транслокации $t(8;21)$, $t(16;16)$, $inv(16)$ 10-летняя ОВ выше и составляет $60,0 \pm 21,9$ %, тогда как при отсутствии ответа на терапию, благоприятных цитогенетических аберраций и развитии рецидива в течение 18 мес от начала терапии 1-й линии — $27,0 \pm 9,1$ % ($p = 0,1$).

В настоящей работе не удалось достоверно проанализировать преимущества различных схем 2-й линии при лечении рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, однако выше оказались показатели ОВ у пациентов, получивших схемы 2FLA и HAM + FLA с эпигенетическими агентами. Проведение алло-ТГСК является неотъемлемым компонентом комплексной терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, позволяющим получить 10-летнюю ОВ в $51,3 \pm 9,7$ % случаев.

Основными причинами неудач терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ остаются рефрактерность и летальность от инфекционных осложнений. В целях преодоления рефрактерности и достижения более высоких показателей выживаемости больных была предпринята попытка комбинации схемы FLAG с гемтузумабом озогамидином. Тем не менее даже добавление таргетного препарата к наиболее эффективной схеме терапии 2-й линии не привело к повышению показателей выживаемости. Так, ОВ при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ в течение 1,2 года составила 49 %, но частота развившихся осложнений оказалась высокой: фебрильной нейтропении с микробиологической верификацией возбудителя — 55 %, веноокклюзионной болезни — 21 % [15].

Заключение

Таким образом, необходимы дальнейшее изучение молекулярно-биологических механизмов рефрактерности ОМЛ и определение потенциальных таргетных и эпигенетических мишеней для создания эффективных подходов к лечению рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
2. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
3. De Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. J Clin Med 2015;4(1):127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127
4. Truong T.H., Pole J.D., Barber R. et al. Enrollment on clinical trials does not improve survival for children with acute myeloid leukemia: a population-based study. Cancer 2018;124(20):4098–106. DOI: 10.1002/cncr.31728
5. Alexander T.B., Wang L., Inaba H. et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. Cancer 2017;123(19):3791–8. DOI: 10.1002/cncr.30791
6. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M. et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010;24(8):1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127
7. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Lensing S. et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. Cancer 2007;109(1):157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385
8. Gorman M.F., Ji L., Ko R.H. et al. Outcome for children treated for relapsed or re-refractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. Pediatr Blood Cancer 2010;55(3):421–9. DOI: 10.1002/pbc.22612
9. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results

- of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384
9. Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: a report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120(16):2482–9. DOI: 10.1002/cncr.28674
 10. Uy G.L., Aldoss I., Foster M.C. et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;137(6):751–62. DOI: 10.1182/blood.2020007732
 11. Clavio M., Carrara P., Miglino M. et al. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1996;81(6):513–20.
 12. Aplenc R., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2390–3295. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.0096
 13. Niktoreh N., Lerijs B., Zimmermann M. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin–Frankfurt–Münster study group. *Haematologica* 2018;104(1):120–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.191841
 14. Thomas X.G., Dmoszynska A., Wierzbowska A. et al. Results from a randomized phase III trial of decitabine *versus* supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):6504. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.6504
 15. Dhunpath C., Strullu M., Petit A. et al. Single-dose (4.5 mg/m²) gemtuzumab ozogamicin in combination with fludarabine, cytarabine and anthracycline as reinduction therapy in relapsed or refractory paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2022;198(2):373–81. DOI: 10.1111/bjh.18203

Вклад авторов

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна, сбор и анализ данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.А. Махачева / F.A. Makhacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3061-2668>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34



Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей

И. В. Грибкова

ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Ирина Владимировна Грибкова igribkova@yandex.ru

Использование ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве терапии взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями привело к увеличению общей выживаемости. Исследования применения данных препаратов в детской онкологии только начинаются. Однако уже полученные результаты свидетельствуют о возможности успешного применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с лимфомой Ходжкина и некоторыми вариантами неходжкинских лимфом. В данном обзоре проанализированы результаты исследований применения ниволумаба и пембролизумаба для лечения детей с лимфомами. Поиск доступных источников литературы осуществляли в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, Cyberleninka. Также в обзоре рассматривается вопрос о возможных предикторах ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек у детей.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, ниволумаб, пембролизумаб, гемобластозы, лимфома, дети

Для цитирования: Грибкова И. В. Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей. Онкогематология 2023;18(2):25–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34

Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies

I. V. Gribkova

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department;
9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Gribkova igribkova@yandex.ru

The use of immune checkpoint inhibitors as therapy in adult patients with malignancy has resulted in an improvement in overall survival. Research on the use of these drugs in pediatric oncology is just beginning. However, the results already obtained indicate the possibility of successful use of checkpoint inhibitors in children with Hodgkin's lymphoma and some subtypes of non-Hodgkin's lymphomas. This review analyzes the results of studies on the use of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of children with lymphomas. The search for available literature sources was carried out in the databases PubMed, Scopus, eLibrary, Cyberleninka. The review also addresses the issue of possible predictors of response to immune checkpoint inhibitor therapy in children.

Keywords: immune checkpoint inhibitor, nivolumab, pembrolizumab, hemoblastoses, lymphoma, children

For citation: Gribkova I.V. Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):25–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34

Введение

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) является одним из основных достижений современной онкологии, ведущих к увеличению общей выживаемости пациентов с рецидивирующими и рефрактерными (р/р) формами злокачественных новообразований [1]. Метод заключается в ингибировании иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1

и PD-L1) — белков, ключевых регуляторов иммунной системы, которые при их стимуляции могут ослабить иммунный ответ на иммунологический стимул. Так, взаимодействие PD-1, в основном экспрессируемого на активированных Т-клетках, с его лигандом PD-L1 (на опухолевых клетках) ингибирует пролиферацию, выживаемость и эффекторные функции Т-лимфоцитов (цитотоксичность, высвобождение цитокинов).

Блокирование этого пути антителами против PD-1 предотвращает подавление эффекторных функций Т-клеток и позволяет Т-клеткам сохранять свою противоопухолевую функциональность и способность опосредовать гибель опухолевых клеток [2, 3]. Примерами ИКТ являются ниволумаб и пембролизумаб – гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G4 к PD-1.

Данные препараты продемонстрировали значительную эффективность при некоторых запущенных стадиях злокачественных новообразований у взрослых, что привело к их одобрению регулирующими органами в качестве вариантов лечения 1-й или 2-й линии [4]. В настоящее время они широко применяются у пациентов с солидными опухолями, а также с некоторыми гематологическими злокачественными новообразованиями у взрослых [5–7]. Наилучшая частота ответов была достигнута у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Так, было показано, что при лечении р/р ЛХ объективный ответ достигается у 69–87 % пациентов [8–10]. Среди неходжкинских лимфом (НХЛ) отмечено, что ИКТ могут быть эффективны в лечении ABC (activated B-cell) варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), первичной ДВКЛ центральной нервной системы и первичной лимфомы яичка [11]. При терапии пембролизумабом пациентов с р/р ПМВКЛ частота общего ответа (ЧОО) составила 41–45 % [12]. В исследовании с участием 4 пациентов с р/р первичной ДВКЛ центральной нервной системы и 1 пациента с р/р первичной лимфомой яичка у всех 5 больных наблюдался клинический и рентгенологический ответ на ниволумаб, а у 3 пациентов не было прогрессирования в сроки от 13 до 17 мес [13]. В нескольких отчетах о клинических случаях описан стойкий ответ на ингибирование PD-1 у пациентов с рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомой [14–16].

Тем не менее текущий опыт применения этих препаратов в педиатрии ограничен. Однако продолжаются исследования, направленные на изучение их эффективности и безопасности при лечении онкологических заболеваний у детей.

Цель работы – обзор исследований, посвященных изучению применения ИКТ у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Эффективность и безопасность применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями

В ходе анализа данных литературы было найдено 9 исследований (2016–2020 гг.), в которых оценивались эффективность и безопасность применения ИКТ у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями. Среди них 2 клинических исследования I–II фаз [17, 18], 4 исследования с участием небольшой

группы пациентов ($n = 8–32$) [19–22], 3 клинических случая [23–25]. В клинических исследованиях I–II фаз участвовали пациенты с различными солидными опухолями, а также с лимфомами, во всех остальных отобранных нами исследованиях – дети с ЛХ и НХЛ. В анализируемых работах ИКТ (ниволумаб, пембролизумаб, комбинированная терапия: ниволумаб + брентуксимаб ведотин, ниволумаб + цитостатики) применялись у пациентов, получивших ранее химиотерапию по стандартным схемам, лучевую терапию, аутологичную и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов на момент назначения терапии ИКТ отмечалось прогрессирование основного заболевания. Кратко результаты исследований представлены в таблице.

Эффективность

Эффективность ИКТ у детей с НХЛ изучалась в ряде исследований [17–19, 24]. В литературе приводится опыт использования ниволумаба при ПМВКЛ ($n = 6$), периферической Т-клеточной лимфоме ($n = 3$), ДВКЛ ($n = 6$), лимфобластной лимфоме ($n = 2$), лимфоме Беркитта ($n = 3$). Поскольку термин «неходжкинские лимфомы» включает клинически, морфологически, иммунологически и цитогенетически различные варианты лимфом, то и ответ на терапию разный. Но, учитывая малочисленность групп больных с разными подтипами НХЛ, в настоящее время не удастся сделать какие-либо определенные выводы. Тем не менее о клинической эффективности ИКТ у детей с НХЛ можно судить по результатам исследований в малых группах больных и описаниям клинических случаев. Так, представлены данные о достижении полного ответа при терапии рецидива ПМВКЛ, ДВКЛ ниволумабом в монорежиме [17, 19, 24], частичного ответа при лечении рецидива ПМВКЛ ниволумабом в комбинации с химиотерапией [19], полного ответа при лечении рецидива периферической Т-клеточной лимфомы с использованием ниволумаба и химиотерапии [19].

Несмотря на высокую эффективность стандартных режимов химиотерапии у детей с ЛХ, позволяющих достичь многолетней общей выживаемости у $97,7 \pm 1,3$ % пациентов, рецидивы и рефрактерные формы ЛХ регистрируются в 8–30 % случаев [26, 27]. Такие пациенты нуждаются в иных методах лечения. Терапия ИКТ у детей с ЛХ описана в нескольких работах [17, 18, 20–23, 25, 28]. Всего в этих исследованиях участвовали 80 детей с р/р ЛХ. Результаты, хотя и различаются у разных авторов, в целом свидетельствуют о высокой эффективности как ниволумаба (моно- или комбинированная терапия), так и пембролизумаба. Так, А.В. Козлов и соавт. (моно- и комбинированная терапия ниволумабом) сообщили о ЧОО 86 % (полный ответ – 57 %, частичный ответ – 29 %) [20]. К.Л. Davis и соавт. (монотерапия ниволумабом) зарегистрировали ЧОО у 30 % пациентов (полный ответ – у 10 %, частичный ответ – у 20 %) [17], К.М. Kelly и соавт. (ниволумаб + брентуксимаб ведотин)

Основные данные об исследованиях эффективности и безопасности применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями
Key findings of immune checkpoint inhibitors efficacy and safety in children with hematologic malignancies

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	<p>Дети с НХЛ ($n = 8$). Медиана возраста – 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам: ПМВКЛ ($n = 3$), периферическая Т-клеточная лимфома ($n = 2$), ДВКЛ ($n = 1$), лимфобластная лимфома ($n = 2$). Медиана числа предшествующих линий терапии – 3 (1–5), при этом у всех пациентов ранее использовалась как минимум 1 стандартная линия терапии Children with NHL ($n = 8$). The median age was 12 (2–17) years. Distribution by diagnosis: PMBCL ($n = 3$), peripheral T-cell lymphoma ($n = 2$), DLBCL ($n = 1$), lymphoblastic lymphoma ($n = 2$). Median number of previous therapy lines is 3 (1–5), with all patients having previously used at least 1 standard line of therapy</p>	<p>Ниволумаб в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). У 5 пациентов ингибиторы иммунных контрольных точек применялись в режиме монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: схема FLAG, гемцитабин и интраклеточные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$) Nivolumab at a dose of 1 mg/kg ($n = 4$) or 3 mg/kg ($n = 3$) every 2 weeks, pembrolizumab at a dose of 2 mg/kg once every 3 weeks ($n = 1$). In 5 patients, immune checkpoint inhibitors were used as monotherapy, in 3 patients in combination with cytostatics: the FLAG regimen, gemcitabine and intrathecal triplets ($n = 1$), brentuximab vedotin ($n = 1$) and bendamustine ($n = 1$)</p>	<p>Ответ на терапию зарегистрирован у 4 из 8 пациентов (полный ответ – у 2). При этом чувствительность к лечению была зарегистрирована только у пациентов с ПМВКЛ и периферической Т-клеточной лимфомой. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы 5 больных, 3 остаются в длительной ремиссии. За время исследования зафиксировано только 1 клинически значимое НЯ (цитопения), которое разрешилось после назначения глюкокортикостероидов. Примечание: отсутствие обследования всех опухолевых образцов на PD-L1. Исследованы только 2 пациента, у которых не получен ответ на терапию, у них экспрессии PD-L1 не было Response to therapy was registered in 4 out of 8 patients (complete response in 2). At the same time, sensitivity to treatment was registered only in patients with PMBCL and peripheral T-cell lymphoma. With a median follow-up of 368 (36–879) days, 5 patients are alive, 3 remain in long-term remission. During the study, only 1 clinically significant AE (cytopenia) was recorded, which resolved after the administration of glucocorticosteroids. Note: no examination of all tumor specimens for PD-L1. Only 2 patients were examined who did not respond to therapy, they did not have PD-L1 expression</p>	[19]
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	<p>Дети с ЛХ ($n = 21$). Средний возраст – 16 (9–18) лет. Медиана числа предшествующих линий терапии – 4 (2–7). Лучевую терапию проводили 14 (67%) пациентам и ауто-ПГСК – 6 (29%) Children with HL ($n = 21$). The average age is 16 (9–18) years. The median number of previous therapy lines was 4 (2–7). Radiation therapy was performed in 14 (67%) patients and auto-HSCT in 6 (29%)</p>	<p>Монотерапия ниволумабом применялась у 13 (62%) пациентов, комбинация с другими препаратами – у 8 (38%). Схема лечения включала ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 нед у 11 (52%) пациентов или 40 мг ниволумаба 1 раз в 2 нед у 10 (48%). Использовались комбинации ниволумаба со следующими препаратами: брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг 3 раза в неделю ($n = 4$) с медианой 5 (4–7) циклов, бендамустин 180 мг/м² 3 раза в неделю ($n = 3$) с медианой 5 (5–7) циклов и гемцитабин 1000 мг/м² еженедельно 5 циклов ($n = 1$)</p>	<p>Общий ответ зарегистрирован у 86% пациентов (полный ответ – у 57%, частичный ответ – у 29%). Трехлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 95% и 29% соответственно. В исследовании было зарегистрировано только 1 клинически значимое НЯ ниволумаба (аутоиммунный тиреоидит). Не наблюдали какой-либо неприемлемой токсичности ниволумаба An overall response was recorded in 86% of patients (complete response in 57%, partial response in 29%). Three-year overall survival and progression-free survival (PFS) were 95% and 29%, respectively. Only 1 clinically significant AE of nivolumab (autoimmune thyroiditis) was reported in the study. No unacceptable nivolumab toxicity was observed</p>	[20]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
<p>Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study</p>		<p>Nivolumab monotherapy was used in 13 (62 %) patients, combination with other drugs – in 8 (38 %). The treatment regimen included nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks in 11 (52 %) patients or 40 mg nivolumab once every 2 weeks in 10 (48 %) patients. Combinations of nivolumab with the following drugs were used: brentuximab vedotin 1.8 mg/kg 3 times a week ($n = 4$) with a median of 5 (4–7) cycles, bendamustine 180 mg/m² 3 times a week ($n = 3$) with a median 5 (5–7) cycles and gemcitabine 1000 mg/m² weekly 5 cycles ($n = 1$)</p>	<p>[20]</p>	
<p>Многоцентровое открытое клиническое исследование I–II фаз Multicenter open-label phase I–II clinical trial</p>	<p>85 пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Средний возраст – 14 (8–17) лет. Из них дети с ЛХ ($n = 10$), НХЛ ($n = 10$). Среди НХЛ были следующие варианты: ДВКЛ – 3 (4 %), НХЛ неутонченная – 1 (1 %), лимфома Беркитта – 3 (4 %), ПМВКЛ – 3 (4 %) 85 patients with various malignant neoplasms The average age is 14 (8–17) years. Of these, children with HL ($n = 10$), NHL ($n = 10$). Among NHL there were the following variants: DLBCL – 3 (4 %), NHL unspecified – 1 (1 %), Burkitt's lymphoma – 3 (4 %), PMBCL – 3 (4 %)</p>	<p>Ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks</p>	<p>Из 10 пациентов с ЛХ у 3 наблюдался объективный ответ (у 1 – полный ответ, у 2 – частичный ответ), у 5 – стабилизация. У 1 пациента с ПМВКЛ был зарегистрирован полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ и у 2 – частичный ответ в соответствии с критериями RECIST v.1.1. Профиль безопасности и переносимости ниволумаба был хорошим в детской и подростковой когорте больных. Сообщалось о тяжелой нейтропении в 4,7 % и фебрильной нейтропении в 2,4 % случаев. У всех пациентов, у которых получен ответ на терапию, была экспрессия PD-L1. При ЛХ экспрессия PD-L1 на клетках Березовского–Рид–Штернберга составляла от 30 до 100 %. В случаях НХЛ экспрессия PD-L1 широко варьировала и составляла от 1 до 100 %. Степень экспрессии PD-L1 не коррелировала с достигнутым противоопухолевым ответом. Так, при 100 % экспрессии PD-L1 ответ на терапию ниволумабом у 1 пациента был частичным, а у другого не был получен Of the 10 patients with HL, 3 had an objective response (1 had a complete response, 2 had a partial response), and 5 had stabilization. In 1 patient with PMBCL, a complete metabolic response was registered according to PET/CT data, and in 2 – a partial response in accordance with the RECIST v. 1.1 criteria. The safety and tolerability profile of nivolumab was good in the pediatric and adolescent patient cohort. Severe neutropenia was reported in 4.7 % and febrile neutropenia in 2.4 % of cases.</p>	<p>[17]</p>

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Многоцентровое открытое клиническое исследование I–II фаз Multicenter open-label phase I–II clinical trial			All patients who responded to therapy had PD-L1 expression. In HL, PD-L1 expression on Berzovsky–Reed–Stenberg cells ranged from 30 to 100 %. In cases of NHL, PD-L1 expression varied widely and ranged from 1 to 100 %. The degree of PD-L1 expression did not correlate with the achieved antitumor response. So, with 100 % expression of PD-L1, the response to nivolumab therapy was partial in 1 patient, and not in the other	[17]
Клинический случай Clinical case	Ребенок 7 лет с ЛХ стадии IIIB, состояние после нескольких линий терапии A 7-year-old child with stage IIIB HL, after several therapy lines	Ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks	У пациента после первой инфузии ниволумаба развился синдром высвобождения цитокинов, требующий инотропной поддержки. Достигнутый противоопухольевый ответ по данным ПЭТ/КТ был частичным и сохранялся в течение 11 мес от начала терапии ниволумабом The patient developed a cytokine release syndrome after the first infusion of nivolumab, requiring inotropic support. The achieved antitumor response according to PET/CT was partial and persisted for 11 months from the start of nivolumab therapy	[23]
Клинический случай Clinical case	Ребенок 11 лет с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием (ДВКЛ), ВЭБ-положительным статусом, поражением центральной нервной системы An 11-year-old child with post-transplant lymphoproliferative disease (DLBCL), EBV-positive status, central nervous system involvement	Ниволумаб в начальной дозе 1,1 мг/кг с последующим повышением до 2,2 мг/кг. После достижения ремиссии доза ниволумаба вновь была снижена до 1,1 мг/кг Nivolumab at an initial dose of 1.1 mg/kg followed by an increase to 2.2 mg/kg. After achieving remission, the dose of nivolumab was again reduced to 1.1 mg/kg	Через 8 мес терапии ниволумабом констатирована полная ремиссия по данным ПЭТ/КТ. По завершении 1 года лечения ниволумабом в монорежиме у пациента сохраняется полная ремиссия. Цитопени, отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» или каких-либо других аллоиммунных осложнений при терапии ниволумабом не наблюдались After 8 months of nivolumab therapy, a complete remission was observed according to PET/CT. After 1 year of treatment with nivolumab alone, the patient is in complete remission. No cytopenias, graft rejection, graft-versus-host disease, or any other alloimmune complications were observed with nivolumab therapy	[24]
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	31 пациент младше 18 лет с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ после 1 предшествующей линии терапии спасения без ауто-ТТСК. Медиана наблюдения – 47 нед 31 patients under 18 years of age with relapsed or refractory HL after 1 previous line of salvage therapy without auto-HSCT. Median follow-up – 47 weeks	Ниволумаб + брентуксимаб ведотин Nivolumab + brentuximab vedotin	Общий ответ зарегистрирован у 81 % пациентов, в том числе полный ответ – у 58 %. У 10 (32 %) из 31 пациента наблюдались НЯ III–IV степени тяжести. НЯ не привели к прекращению лечения An overall response was registered in 81 % of patients, including a complete response in 58 %. In 10 (32 %) of 31 patients, AEs of III–IV severity were observed, most often neutropenia (2 (6 %) of 31); AEs did not lead to discontinuation of treatment	[21, 28]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	10 детей с различными вариантами высокозлокачественных диссеминированных опухолей, включая 1 случай ЛХ IV стадии 10 children with various types of high-grade disseminated tumors, including 1 case of stage IV HL	Ниволумаб в дозе 3 мг/кг раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks	<p>Пациент с ЛХ получил 8 циклов введения ниволумаба. Был достигнут полный ответ.</p> <p>НЯ наблюдались у 4 из 10 пациентов и проявлялись гипотиреозом (2), пневмонией (2), диареей (1), артериальной гипотензией (1), гепатотоксичностью (1) и кожной сыпью (1).</p> <p>У 1 пациента наблюдалась псевдопрогрессия.</p> <p>Все зарегистрированные НЯ можно было контролировать путем отсрочки лечения на несколько недель и/или введения глюкокортикостероидов.</p> <p>Примечание: оценку экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках не проводили</p> <p>The HL patient received 8 cycles of nivolumab. A complete response was achieved.</p> <p>AEs were observed in 4 out of 10 patients and were manifested by hypothyroidism (2), pneumonia (2), diarrhea (1), arterial hypotension (1), hepatotoxicity (1) and skin rash (1). One patient had pseudoprogression.</p> <p>All reported AEs could be controlled by delaying treatment for several weeks and/or by administering glucocorticosteroids.</p> <p><i>Note: PD-L1 expression in tumor cells was not assessed</i></p>	[22]
Клиническое исследование I–II фаз KEYNOTE-051 Phase I–II Clinical Trials KEYNOTE-051	154 пациента с различными злокачественными опухолями. Средний возраст – 13 (8–15) лет. Из них 15 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, 1 – с лимфомой из предшественников Т-клеток, 1 – с ДВКЛ 154 patients with various malignant tumors. The average age is 13 (8–15) years. Of these, 15 patients with relapsed or refractory HL, 1 with T-cell lymphoma, 1 with DLBCL	Пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	<p>Из 15 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ у 2 (13 %) зарегистрирован полный, у 7 (47 %) – частичный ответ, у 3 (20 %) – стабилизация заболевания.</p> <p>НЯ наблюдались у 56 % пациентов, но в основном были умеренно выраженными.</p> <p>НЯ III–V степени тяжести наблюдались у 8 % пациентов, чаще всего анемия (1 %) и лейкопения (2 %). Прекратили лечение 3 % пациентов из-за побочных эффектов, связанных с терапией.</p> <p>Примечание: во всех случаях определялась экспрессия PD-L1 на клетках опухоли</p> <p>Of the 15 patients with relapsed or refractory HL, 2 (13 %) had a complete response, 7 (47 %) had a partial response, and 3 (20 %) had disease stabilization.</p> <p>AEs were observed in 56 % of patients, but were mostly moderately severe. AE III–V severity were observed in 8 % of patients, most often – anemia (1 %) and leukopenia (2 %). 3 % of patients discontinued treatment due to treatment-related side effects.</p> <p><i>Note: PD-L1 expression on tumor cells was determined in all cases</i></p>	[18]

Окончание таблицы
End of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Клинический случай Clinical case	Ребенок 12 лет с ЛХ III стадии, рецидив I, состояние после ауто-ТГСК, прогрессирующее заболевание A 12-year-old child with stage III HL, relapse I, after auto-HSCT, with disease progression	Пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	По данным компьютерной томографии после 4 циклов пембролизумаба отмечена выраженная положительная динамика в виде почти полного регресса опухолевых очагов. Из НЯ зарегистрирован сахарный диабет 1-го типа According to computed tomography, after 4 cycles of pembrolizumab, a pronounced positive trend was noted as an almost complete regression of tumor foci. AE include type 1 diabetes mellitus	[25]

Примечание. НХЛ — неходжкинские лимфомы; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; НЯ — нежелательное явление; ЛХ — лимфома Ходжкина; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр.

Note. NHL — non-Hodgkin's lymphomas; PMBCL — primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; AE — adverse event; HL — Hodgkin's lymphoma; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography; EBV — Epstein–Barr virus.

получили ЧОО у 81 % пациентов, в том числе полный ответ — у 58 % [21], В. Georger и соавт. (монотерапия пембролизумабом) сообщили о ЧОО 60 % (полный ответ — 13 %, частичный ответ — 47 %) [18].

К сожалению, у ряда пациентов после лечения ИКТ возникает рецидив. Для того чтобы улучшить результаты лечения, рекомендуется использовать комбинированную терапию с применением ингибиторов контрольных точек, химиотерапии, таргетной терапии, с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или более раннее включение ИКТ в программы терапии [20, 29].

Безопасность

Всего в проанализированных исследованиях безопасность терапии ИКТ оценивали у 312 детей в возрасте от 2 до 18 лет с различными злокачественными опухолями, в том числе с лимфомами. В основном ниволумаб и пембролизумаб были безопасными и хорошо переносимыми у детей, подростков и молодых взрослых. Как правило, все зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) можно было контролировать путем отсрочки лечения на несколько недель и/или введения глюкокортикостероидов и НЯ не приводили к прекращению иммунотерапии. Тяжелые НЯ наблюдались не более чем у 5–8 % пациентов. Из НЯ регистрировали следующие: цитопения, аутоиммунный тиреоидит, анемия, синдром высвобождения цитокинов, гипотиреоз, пневмонит, диарея, тошнота, слабость, артериальная гипотензия, гепатотоксичность, диабет, кожная сыпь и др. [17–24, 25, 28].

Тем не менее В. Georger и соавт. сообщили, что 3 % пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, связанных с терапией пембролизумабом [18]. В описании клинического случая R.A. Samoa и соавт. зарегистрировали диабет 1-го типа после 5 циклов пембролизумаба у пациента 12 лет с ЛХ [25].

К.М. Kelly и соавт. наблюдали НЯ III–IV степеней тяжести у 32 % пациентов, что несколько больше, чем сообщается в других работах, хотя и данные НЯ не привели к прекращению лечения [21, 28]. В данном исследовании применяли комбинированную терапию ниволумаб + брентуксимаб ведотин. Возможно, именно добавление брентуксимаба ведотина привело к увеличению токсичности, поскольку в исследовании эффективности и безопасности этого препарата показано, что токсичность III–IV степеней отмечалась у 56 % пациентов, которая, однако, у 90 % больных либо полностью разрешилась, либо существенно уменьшилась в течение 5 лет наблюдения [30].

Предикторы ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек

Терапия ИКТ обладает высокой эффективностью у ряда пациентов. Однако существуют клинические ситуации, в которых ИКТ оказываются неэффективными, в связи с чем ведется поиск маркеров, способных предсказать результат подобного лечения.

В исследованиях у взрослых более выраженный клинический ответ на терапию ИКТ при некоторых прогрессирующих, рецидивирующих или рефрактерных типах опухолей наблюдали при наличии экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. Также было показано увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости у пациентов с PD-L1-положительными опухолями [31]. Известно, что при лимфомах часто наблюдается экспрессия PD-L1 [32, 33], а значит, данный маркер, вероятно, мог бы оказаться полезным при оценке ответа на терапию у пациентов с лимфомами.

К сожалению, не во всех найденных нами исследованиях определяли уровень экспрессии PD-L1 в опухоли. Однако те исследователи, которые оценивали данный показатель и сопоставляли его с ответом на терапию, пришли к выводу, что одной экспрессии PD-L1 недостаточно в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на терапию ИКТ у педиатрических пациентов.

Так, K.L. Davis и соавт. сообщили, что в когорте пациентов с ЛХ все 9 протестированных образцов опухоли имели экспрессию PD-L1 на уровне от 30 до 100 % клеток. Однако из 10 пациентов с ЛХ, получивших лечение ИКТ, лишь у 3 наблюдался объективный ответ (у 1 – полный ответ, у 2 – частичный ответ), у 5 пациентов – стабилизация заболевания [17]. В когорте из 10 пациентов с НХЛ у 8 (80 %) оценивалась экспрессия PD-L1, которая варьировала от 1 до 100 % опухолевых клеток. При этом 1 пациент с высокой экспрессией PD-L1 (100 %) имел частичный ответ, еще у 1 пациента с экспрессией 99 % ответа на ниволумаб получено не было.

В. Georger и соавт. включали в исследование только пациентов с PD-L1-положительной опухолью. Однако не у всех пациентов получен ответ на терапию: из 15 пациентов с р/п ЛХ у 2 (13 %) зарегистрирован полный, у 7 (47 %) – частичный ответ, у 3 (20 %) – стабилизация заболевания [18].

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что наличие высокой экспрессии PD-L1 недостаточно для оценки эффективности терапии. Однако в работе А.В. Козлова и соавт. показано, что у пациентов, у которых не получен ответ на терапию, экспрессии PD-L1 не было. К сожалению, в этой работе данный показатель измеряли только у 2 пациентов [19]. При этом в других исследованиях показано, что у взрослых пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями также наблюдаются клинические эффекты при лечении анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами, хотя и у меньшего числа пациентов по сравнению с PD-L1-положительными случаями [29, 34]. Это позволяет предположить, что и отрицательная прогностическая ценность экспрессии PD-L1 является противоречивой.

Среди других предиктивных маркеров, специфичных для ИКТ, рассматривают уровень экспрессии белков, связанных с PD-L1 (PD-L2 и PD-1) [35, 36];

показатели системного иммунного статуса, такие как абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов периферической крови и др. [37, 38]; наличие опухолинфильтрирующих лимфоцитов, а также их субпопуляционный состав [39–41] и др. Так, было показано, что уровень экспрессии PD-1 и PD-L2 связан с ответом на лечение ИКТ [35, 36], а в образцах опухоли, полученных от пациентов с наблюдаемым эффектом от лечения ИКТ, по сравнению с образцами от больных с прогрессированием во время терапии, регистрируется высокая плотность CD8⁺-клеток [42]. Из показателей периферической крови, связанных с эффективностью ингибиторов контрольных точек, рассматривают количество CD8⁺- и CD4⁺-Т-лимфоцитов [37], количество миелоидных супрессорных клеток и регуляторных FOXP3⁺-Т-клеток и др. [43].

Наличие опухолинфильтрирующих лимфоцитов было оценено лишь в одной из найденных нами работ [17]. Авторы сообщили, что во всех изученных образцах лимфом (9 – ЛХ и 8 – НХЛ) были обнаружены лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. В некоторых случаях эти лимфоциты экспрессировали PD-L1. При этом не было отмечено взаимосвязи между этим параметром и ответом на терапию: у пациента с ДВКЛ обнаружены инфильтрирующие лимфоциты, экспрессирующие PD-L1, но не было ответа на ниволумаб. Субпопуляции иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, в данной работе не определяли [17].

Оценку мутационной нагрузки опухоли также рассматривают в качестве предиктивного маркера, так как этот показатель продемонстрировал хорошие результаты при некоторых видах опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и рак мочевого пузыря [44]. Однако данный параметр вряд ли может быть показательным при гематологических заболеваниях [45], хотя количество мутаций и его корреляция с ответом на ингибирование контрольных точек при гематологических злокачественных новообразованиях у детей не были исследованы.

В целом авторы обзоров, посвященных оценке предиктивных маркеров ответа на терапию ИКТ [46, 47], сходятся во мнении, что ни один из известных параметров не позволяет с абсолютной уверенностью предсказать ответ на лечение ИКТ. Поэтому наилучшим вариантом на практике будет применение комбинаций предиктивных маркеров, например комбинации исследования субпопуляционного состава опухолинфильтрирующих лимфоцитов и лимфоцитов периферической крови в сочетании с определением уровня экспрессии рецепторов PD-1 и PD-L1 в образцах опухоли. Однако для подбора показателей в эти комбинации, а также для введения их пороговых значений требуются дополнительные исследования.

Заключение

В настоящее время ИКТ хорошо зарекомендовали себя при терапии взрослых пациентов и показаны для

лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, опухолей головы и шеи, классической ЛХ, карциномы мочевого пузыря и др. Кроме этого, у взрослых с заметным успехом были исследованы несколько комбинированных подходов, таких как одновременное воздействие на PD-1 и CTLA-4 при метастатической меланоме и сочетание ингибирования PD-1 и химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого и др. Напротив, в педиатрии клиническое применение ингибиторов контрольных точек находится только в начале пути. Существующие исследования свидетельствуют

о хорошей переносимости и высокой эффективности ниволумаба и пембролизумаба, а также их комбинаций с химио- и таргетной терапией при ЛХ. Также продемонстрированы ответы на терапию ИКТ при некоторых типах НХЛ. К сожалению, на настоящий момент нет предиктивного маркера, способного точно предсказать эффективность терапии у молодых пациентов с гематологическими новообразованиями. Для более полной картины об эффективности и переносимости ИКТ у детей требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tarhini A., Lo E., Minor D.R. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25(6):601–13. DOI: 10.1089/cbr.2010.0865
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
- Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060
- Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
- Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
- Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087
- Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X
- Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125–32. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
- Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3733–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3467
- Xie W., Medeiros L.J., Li S. et al. PD-1/PD-L1 Pathway and its blockade in patients with classic Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin large-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(4):372–81. DOI: 10.1007/s11899-020-00589-y
- Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H. et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017;130(3):267–70. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758383
- Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209
- Chan T.S., Khong P.L., Kwong Y.L. Pembrolizumab for relapsed anaplastic large cell lymphoma after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: efficacy and safety. *Ann Hematol* 2016;95(11):1913–5. DOI: 10.1007/s00277-016-2764-1
- Rigaud C., Abbou S., Minard-Colin V. et al. Efficacy of nivolumab in a patient with systemic refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(4). DOI: 10.1002/pbc.26902
- Hebart H., Lang P., Woessmann W. Nivolumab for refractory anaplastic large cell lymphoma: a case report. *Ann Intern Med* 2016;165(8):607–8. DOI: 10.7326/L16-0037
- Davis K.L., Fox E., Merchant M.S. et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):541–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1
- Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):121–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0
- Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В. и др. Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):112–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Yukhta T.V. et al. The use of checkpoint inhibitors in children with non-Hodgkin lymphomas. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):112–20. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Iukhta T.V. et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cell Ther Transplant* 2019;8(4):41–8. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-41-48
- Kelly K.M., Daw S., Mauz-Körholz C. et al. Response-adapted treatment with nivolumab and brentuximab vedotin (BV) in children, adolescents and young adults (CAYA) with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL): CheckMate 744 subgroup analyses. *Hematol Oncol* 2019;S307. DOI:10.1002/hon.26_2629
- Marjańska A., Drogosiewicz M., Dembowska-Bagińska B. et al. Nivolumab for the Treatment of advanced pediatric malignancies. *Anticancer Res* 2020;40(12):7095–100. DOI: 10.21873/anticancer.14738
- Foran A.E., Nadel H.R., Lee A.F. et al. Nivolumab in the treatment of refractory pediatric hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(5):e263–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000703
- Kassa C., Reményi P., Sinkó J. et al. Successful nivolumab therapy in an allogeneic stem cell transplant child with post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant* 2018;22(8):e13302. DOI: 10.1111/petr.13302
- Samoa R.A., Lee H.S., Kil S.H., Roep B.O. Anti-PD-1 therapy-associated type 1 diabetes in a pediatric patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Diabetes Care* 2020;43(9):2293–5. DOI: 10.2337/dc20-0740
- Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Петрова Г.Д. и др. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм

- лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные. Современная онкология 2022;24(3):319–24. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816
- Tsaplina N.S., Valiev T.T., Petrova G.D. et al. Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2022;24(3):319–24. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816
27. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя* 2020;3(2):149–53.
Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(2):149–53. (In Russ.).
 28. Harker-Murray P., Leblanc T., Mascarin M. et al. Response-adapted therapy with nivolumab and brentuximab vedotin (BV), followed by BV and bendamustine for suboptimal response, in children, adolescents, and young adults with standard-risk relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132 (Suppl 1):927. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111279
 29. Masucci G.V., Cesano A., Hawtin R. et al. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I – pre-analytical and analytical validation. *J Immunother Cancer* 2016;4:76. DOI: 10.1186/s40425-016-0178-1
 30. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stemcell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
 31. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
 32. Roemer M.G.M., Advani R.H., Ligon A.H. et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482
 33. Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология* 2018;11(4):303–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
Lepik K.V. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2018;11(4):303–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
 34. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e542–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5
 35. Paré L., Pascual T., Seguí E. et al. Association between PD1 mRNA and response to anti-PD1 monotherapy across multiple cancer types. *Ann Oncol* 2018;29(10):2121–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy335
 36. Yearley J.H., Gibson C., Yu N. et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):3158–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761
 37. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M. et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2908–18. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412
 38. Meyers D.E., Stukalin I., Vallerand I.A. et al. The lung immune prognostic index discriminates survival outcomes in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1713. DOI: 10.3390/cancers11111713
 39. Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0210
 40. Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luoh S.W., Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021 Jun;40(2):519–36. DOI: 10.1007/s10555-021-09968-0
 41. Liu S., Foulkes W.D., Leung S. et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):432. DOI: 10.1186/s13058-014-0432-8
 42. Tokito T., Azuma K., Kawahara A. et al. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2016;55:7–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.020
 43. Sade-Feldman M., Kanterman J., Klieger Y. et al. Clinical significance of circulating CD33+CD11b+HLA-DR-myeloid cells in patients with stage iv melanoma treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(23):5661–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3104
 44. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
 45. Davis K.L., Agarwal A.M., Verma A.R. Checkpoint inhibition in pediatric hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(6–7):379–94. DOI: 10.1080/08880018.2017.1383542
 46. Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В. и др. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(2):73–83. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83
Kiselevsky M.V., Samoilenko I.V., Zharkova O.V. et al. Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):73–83. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83
 47. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н. и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(4):123–31. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131
Janus G.A., Ievleva A.G., Suspitsyn E.N. et al. Predictive response markers for immune response blocks. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(4):123–31. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131

ORCID автора / ORCID of authorИ.В. Грибкова / I.V. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 10.03.2023. **Принята к публикации:** 10.04.2023.**Article submitted:** 10.03.2023. **Accepted for publication:** 10.04.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-35-44



Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003

А.С. Волкова, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) является редким вариантом высокоагрессивных лимфом у детей и подростков. Для АККЛ характерны гетерогенная клиническая картина с поражением нодальных и экстранодальных зон, различные морфологические варианты, переменная экспрессия Т-клеточных маркеров и цитогенетические aberrации с вовлечением гена *ALK*. В связи с редкостью этого заболевания (до 10–15 % всех неходжкинских лимфом у детей) единые стандарты терапии АККЛ не разработаны. Применяются блоковые схемы лечения, аналогичные используемым в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом, реже – протоколы, напоминающие таковые при остром лимфобластном лейкозе. С учетом неблагоприятного влияния на прогноз экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ был разработан протокол лечения АККЛ-НИИ ДОГ-2003, который учитывает иммунологические особенности опухоли.

Цель исследования – оценить эффективность дифференцированной, иммуноориентированной терапии АККЛ по отечественному протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003.

Материалы и методы. С 01.03.1997 по 01.10.2022 в исследование были включены 60 пациентов с впервые установленным диагнозом АККЛ. Верификация диагноза проводилась путем гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований опухолевой ткани и соответствовала критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от программы терапии были выделены 2 группы: пациенты, которым проводилась терапия по протоколу NHL-BFM 95 ($n = 21$) и по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ($n = 39$). Соотношение мальчиков и девочек, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 95 и АККЛ-НИИ ДОГ-2003, составило 1,3:1 и 1,4:1 соответственно. Оценку эффективности терапии проводили путем анализа общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости с использованием программы SPSS 21.0. Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Риск-адаптированный, иммуноориентированный подход позволил добиться 10-летней бессобытийной выживаемости у $97,4 \pm 2,6$ % больных, тогда как при лечении по стандартному протоколу NHL-BFM 95 данный показатель составил $63,9 \pm 10$ % ($p = 0,001$).

Заключение. Дифференцированный подход к терапии АККЛ, учитывающий не только стадию и прогностическую группу риска, но и иммунологические особенности опухоли, является более эффективным, позволяющим достичь достоверно более высоких показателей выживаемости больных, чем стандартные программы (NHL-BFM 95).

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, лечение, дети

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т. Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003. Онкогематология 2023;18(2):35–44. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-35-44

Differentiated, immunobased approach of anaplastic large cell lymphoma treatment in children and adolescents: literature review and protocol ALCL-NII DOG-2003 results

A.S. Volkova, T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare variant of highly aggressive lymphomas in children and adolescents. ALCL is characterized by a heterogeneous clinical manifestation with nodal and extranodal lesions, various morphological variants, variable expression of T-cell markers and cytogenetic aberrations involving the *ALK* gene. Due to the rarity of this disease (up to 10–15 % of all non-Hodgkin's lymphomas in children), there are no uniform standards for ALCL therapy. Block treatment schemes similar to those applied in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas are used; less often there can be used protocols similar to the therapy of acute lymphoblastic leukemia. Taking into account the unfavorable effect on the prognosis of T-cell markers expression in ALCL, we developed protocol ALCL-NII DOG-2003, which considered the immunological features of the tumor.

Aim. To assess the effectiveness of differentiated immunobased ALCL therapy by domestic protocol ALCL-NII DOG-2003.

Materials and methods. From 01.03.1997 to 01.10.2022, 60 patients with primary diagnosed ALCL were included in the study. The diagnosis was based on histological, immunohistochemical and cytogenetic criteria of WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissues tumors. According to treatment program, patients were subdivided in 2 groups: patients treated by NHL-BFM 95 protocol ($n = 21$) and by ALCL-NII DOG-2003 ($n = 39$). The male:female ratio was 1,3:1 in group of patients with NHL-BFM 95 protocol and 1,4:1 – in ALCL-NII DOG 2003. The effectiveness assessment was based on overall, event-free and relapse-free survival with SPSS 21.0 computed program. The differences between groups were significant with $p \leq 0.05$.

Results. The use of risk-adopted, immuno-oriented protocol made it possible to obtain a 10-year EFS in 97.4 ± 2.6 %, whereas results of the standard NHL-BFM 95 protocol are 63.9 ± 10 % ($p = 0.001$).

Conclusion. The use of a differentiated approach to ALCL treatment, considering not only the stage and prognostic risk group, but also the immunological features of the tumor, is more effective, and allows achieving significantly higher survival rates, than standard program (NHL-BFM 95).

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, treatment, children

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T. Differentiated, immunobased approach of anaplastic large cell lymphoma treatment in children and adolescents: literature review and protocol ALCL-NII DOG-2003 results. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):35–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-35-44

Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – высокоагрессивный вариант неходжкинских лимфом, отличающийся гетерогенной клинической, морфологической, иммунологической и цитогенетической картиной [1]. АККЛ составляет от 10 до 15 % среди всех неходжкинских лимфом у детей и 2 % у взрослых [2].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016), в зависимости от экспрессии белка *ALK*/аббераций с вовлечением гена *ALK* клетками опухоли выделяют *ALK*-позитивную и *ALK*-негативную АККЛ. Кроме этого, в классификацию включены такие варианты, как первичная кожная АККЛ и АККЛ, ассоциированная с имплантом молочной железы [3].

Среди морфологических вариантов АККЛ выделяют общий (common type) и редкий (non-common type). Последний включает мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный варианты. Выделяют также смешанноклеточный вариант, который характеризуется наличием одновременно нескольких гистологических паттернов. В редких случаях встречаются такие гистологические варианты АККЛ, как саркоматоидный, ходжкиноподобный, мономорфноклеточный и гигантоклеточный [3].

Иммунофенотипические (иммуногистохимические) характеристики опухоли включают экспрессию CD30 клетками в 100 % случаев, частую экспрессию ЕМА (Epithelial Membrane Antigen), гранзима В, а также переменную экспрессию широкого спектра Т-кле-

точных маркеров, таких как CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, реже определяется экспрессия CD56. В 1994 г. была описана специфическая хромосомная транслокация $t(2;5)(p23;q35)$, возникающая в результате слияния гена *ALK*, расположенного на хромосоме 2, и гена нуклеофосмина *NPM*, расположенного на хромосоме 5. Другие гены-партнеры *ALK* представлены тропомиозином 3 (ТРМ3: 1q25), миозином, тяжелой цепью 9 (МУН9: 22q11.2), тяжелой цепью (CLTC: 17q23), клатрином, тропомиозином 4 (ТРМ4: 19p13.1) и др. [4].

Клиническая картина АККЛ характеризуется поражением периферических лимфатических узлов, кожи, костей, мягких тканей, селезенки, легких, печени. Редко отмечено вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и центральной нервной системы. Наиболее часто у пациентов диагностируется III или IV стадия заболевания [5].

С учетом редкой встречаемости АККЛ и отсутствия возможности проведения крупных рандомизированных исследований единые подходы к лечению не разработаны. Применяются как программы, аналогичные используемым в терапии неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток, так и протоколы, напоминающие таковые при остром лимфобластном лейкозе [6]. Согласно результатам различных исследований, применение мультикомпонентной полихимиотерапии позволяет достичь ремиссии у 65–90 % пациентов (табл. 1).

В исследовании NHL-BFM 90 впервые была определена отдельная ветвь протокола для лечения АККЛ. Следует отметить, что наличие транслокации с участием

Таблица 1. Эффективность терапии анапластической крупноклеточной лимфомы по современным программам

Table 1. Therapy efficacy for anaplastic large cell lymphoma according to modern programs

Протокол Protocol	Стадия/группа риска Stage/risk group	Выживаемость, % Survival, %	Число пациентов Number of patients
NHL-BFM 90	K1 K2 K3	5-летняя бессобытийная выживаемость: 5-year event-free survival: 100 73 79	89
AIEOP LNH 92	II III IV	8-летняя бессобытийная выживаемость: 8-year event-free-free survival: 60 65 71	34
ALCL99-methotrexate	I–IV	2-летняя бессобытийная выживаемость: 73 2-летняя общая выживаемость: 88 (m1) и 94 (m3) 2-year event-free survival: 73 2-year overall survival: 88 (m1) and 94 (m3)	370
ALCL99-vinblastine	I–IV	1-летняя бессобытийная выживаемость: 91 2-летняя бессобытийная выживаемость: 73 2-летняя общая выживаемость: 94 1-year event-free survival: 91 2-year event-free survival: 73 2-year overall survival: 94	110
CCG-5941	III–IV	5-летняя бессобытийная выживаемость: 68 5-летняя общая выживаемость: 80 5-year event-free survival: 68 5-year overall survival: 80	86
NHL-BFM 95	I–IV	3-летняя бессобытийная выживаемость: 61 3-летняя общая выживаемость: 74 3-year event-free survival: 61 3-year overall survival: 74	80
AIEOP LNH 97	II III IV	5-летняя бессобытийная выживаемость: 5-year event-free survival: 62 85 50	32
ANHL12P	II–IV	2-летняя бессобытийная выживаемость: 79 2-летняя общая выживаемость: 97 2-year event-free survival: 79 2-year overall survival: 97	68
М. Т. Chen и соавт. (кризотиниб в сочетании с полихимиотерапией) [7] M. T. Chen et al. (crizotinib in combination with polychemotherapy) [7]	I–IV	2-летняя беспродвиженная выживаемость: 68,7 2-летняя общая выживаемость: 86,1 2-year progression-free survival: 68.7 2-year overall survival: 86.1	20
NCT02419287 (CRU1)	Нет данных No data	2-летняя беспродвиженная выживаемость: 65 2-летняя общая выживаемость: 66 2-year progression-free survival: 65 2-year overall survival: 66	12
ANHL0131 (vinblastine arm)	III–IV	3-летняя бессобытийная выживаемость: 79 3-летняя общая выживаемость: 86 3-year event-free survival: 79 3-year overall survival: 86	61

Примечание. K1, K2, K3 – 1, 2, 3-я группы риска соответственно; m1 – доза метотрексата, используемого в блоках химиотерапии, 1000 мг/м²; m3 – доза метотрексата, используемого в блоках химиотерапии, 3000 мг/м².

Note. K1, K2, K3 – 1, 2, 3rd risk groups, respectively; m1 – methotrexate dose used in chemotherapy blocks, 1000 mg/m²; m3 – methotrexate dose used in chemotherapy blocks, 3000 mg/m².

гена *ALK* не являлось критерием включения в исследование. Были выделены 3 группы риска больных в соответствии со стадией заболевания – К1 (I стадия, II стадия с полной резекцией опухоли), К2 (II стадия с нерезецированной опухолью, III стадия) и К3 (IV стадия). Для лечения больных групп К1, К2 и К3 были предложены различные дозы метотрексата. Так, больные групп К1 и К2 получали метотрексат в дозе 500 мг/м², группы К3 – 5000 мг/м². Подобный подход позволил получить высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ): 100, 73 и 79 % для групп К1, К2 и К3 соответственно. Длительность лечения составила от 2 до 5 мес. По сравнению с результатами терапии неходжкинских лимфом по ранее применяемым протоколам НМ89 и НМ91 (продолжительность терапии 7–8 мес) были получены аналогичные показатели выживаемости. С учетом использования более низких доз химиопрепаратов, по сравнению с протоколами НМ89 и НМ91, протокол NHL-BFM 90 стал применяться как основа терапии АККЛ [8, 9].

Высокодозный метотрексат является ключевым препаратом в терапии АККЛ, однако его применение ассоциировано с высоким риском развития стоматита и гастроинтестинального мукозита, что может привести к развитию септических осложнений, вплоть до летального исхода. В целях снижения вероятности развития токсических эффектов метотрексата проводятся его лекарственный мониторинг, инфузионная терапия щелочными растворами, вводится антидот метотрексата – фолиат кальция [10]. В протоколе NHL-BFM 95 проводилась оценка инфекционных осложнений в 2 группах пациентов с разными режимами введения метотрексата: в виде суточной инфузии (24 ч) и в течение 4 ч. В зависимости от стадии заболевания, полной или неполной резекции опухоли, инициального уровня лактатдегидрогеназы и наличия поражения центральной нервной системы пациенты были стратифицированы на 4 группы риска: R1, R2, R3 и R4. Доза метотрексата для групп риска R1, R2 составила 1000 мг/м², для групп R3, R4 – 5000 мг/м². Показатель 1-летней выживаемости без прогрессирования у больных, получавших метотрексат в виде 4- и 24-часовой инфузии, составил 95 ± 5 и 100 % в группе риска R1, 94 ± 2 и 96 ± 2 % в группе R2, 77 ± 5 и 93 ± 3 % в группах R3 и R4. Было отмечено снижение частоты развития мукозита III–IV степеней во всех группах пациентов, получавших метотрексат в виде 4-часовой инфузии. Следовательно, изменение длительности инфузии метотрексата не оказало влияния на показатели выживаемости у пациентов групп риска R1 и R2, но у пациентов групп R3 и R4 произошло снижение показателей выживаемости [10].

Итальянской исследовательской группой в 2005 г. была проведена оценка эффективности терапии детей с АККЛ согласно протоколу LNH-92. В качестве основы терапии исследователи использовали пролонгированный протокол, аналогичный таковому при лечении

острого лимфобластного лейкоза. В исследование были включены 34 пациента. По данным иммуногистохимического исследования у 68 % пациентов была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров, у 9 % – НК-фенотип, у 23 % больных исследование не проводилось. План лечения включал фазу индукции с использованием препаратов циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, даунорубин с последующей консолидацией цитарабином и тиогуанином. Фаза консолидации также включала 12 последовательных ежедневных введений L-аспарагиназы и два 2-часовых введения высокодозного метотрексата (2000 мг/м²) на 69-й и 76-й дни терапии. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 25 Гр применялась в случае сохранения остаточной опухоли (>5 см в наибольшем измерении). Поддерживающая терапия основывалась на введении препаратов по типу «дуплетов» с еженедельной ротацией: циклофосфамид/этопозид, метотрексат/6-меркаптопурин, винкристин/дексаметазон. На 2-м году поддерживающей терапии использовались только 6-меркаптопурин и еженедельные интратекальные введения метотрексата. При оценке эффективности лечения полный ответ был зарегистрирован у 30 (88 %) из 34 пациентов, при этом 18 пациентов достигли полного ответа в конце фазы индукции, 12 – в конце фазы консолидации. У пациентов, не достигших полного ответа, отмечалось прогрессирование заболевания при проведении фазы индукции ($n = 1$) или консолидации ($n = 2$). От инфекционных осложнений, развившихся на этапе индукции, умер 1 пациент. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 8,4 года. Из 34 пациентов, участвовавших в исследовании, 29 живы в настоящее время, 5 умерли (2 – от прогрессирования заболевания, 3 – от инфекционных осложнений). Общая выживаемость (ОВ) для всей когорты больных составила 85 ± 6 %, БСВ – 65 ± 8 %. БСВ оказалась равной 60, 65 и 71 % для пациентов с II, III и IV стадиями заболевания соответственно. Таким образом, полученные показатели выживаемости были сопоставимы с результатами лечения по другим протоколам [11].

Не привела к улучшению показателей выживаемости и попытка интенсификации терапии АККЛ с использованием препаратов ПЭГ-аспарагиназы и увеличением дозы цитарабина. Одной из целей исследования CCG-5941 была оценка переносимости режима полихимиотерапии, рекомендованного для лечения Т-линейных острых лимфобластных лейкозов, у больных АККЛ. План лечения включал фазу индукции, консолидации и поддерживающей терапии. В исследование были включены пациенты с АККЛ II–IV стадий, а также с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом. У большинства больных АККЛ (83 %) была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров. Пятилетняя ОВ составила 80 %, 5-летняя БСВ – 68 %, что сопоставимо с показателями выживаемости при использовании других протоколов. У 21 пациента развился

рецидив заболевания (в 81 % случаев – в течение первых 2 лет от установления диагноза), 4 пациента погибли от инфекционно-токсических осложнений [12].

Потенциальным препаратом для увеличения ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) при АККЛ стал винбластин. Известно, что винбластин показал высокую эффективность в терапии пациентов с рецидивами АККЛ. В исследовании ALCL99-vinblastine оценивалась эффективность терапии пациентов с АККЛ группы высокого риска с применением винбластина в 1-й линии. За основу программы ALCL99-vinblastine был взят протокол NHL-BFM 90 с рандомизацией пациентов на 2 группы: с включением винбластина и без него. Введение винбластина проводилось в рамках 5 курсов полихимиотерапии и далее по 1 введению в неделю в рамках поддерживающей терапии. В течение 1-го года отмечалось значительное увеличение БСВ в исследуемой группе: 91 % в группе пациентов, получавших винбластин, и 74 % в группе без винбластина; результаты 2-летней БСВ в 2 группах не показали статистически значимых различий и составили 73 и 70 % соответственно. Следовательно, использование винбластина в комбинации со стандартными режимами полихимиотерапии значительно увеличивает временной интервал до рецидива, но не уменьшает риск его возникновения [13].

В исследовании ANHL12P1 была предпринята попытка улучшить показатели выживаемости пациентов с распространенными стадиями АККЛ путем использования таргетного препарата брентуксимаба ведотина – анти-CD30-моноклонального антитела, конъюгированного с монометилауристатином Е. Экспрессия CD30 опухолевыми клетками АККЛ (в 100 % случаев) предполагала высокую эффективность таргетной терапии. В качестве основы полихимиотерапии использовались блоки, аналогичные применяемым в протоколе ALCL99, с 3-часовым введением метотрексата из расчета 3000 мг/м². В исследование были включены 67 больных (медиана возраста 12 лет), большинство случаев (70,6 %) были представлены III стадией. Запланированное лечение в полном объеме получили 66 из 67 пациентов. Частота полных ответов после 2 курсов лечения составила 62 %, после 4 курсов – 97 %. По результатам исследования у 14 больных был выявлен рецидив (в течение 2 лет от начала лечения, медиана времени возникновения от установки диагноза 7,5 мес). Двухлетняя БСВ составила 79,1 %, ОВ – 97 %. Не было выявлено прогрессирования заболевания на фоне терапии, однако минимальный интервал между завершением лечения и рецидивом составил всего 5,5 мес [14].

Несмотря на достигнутые относительно удовлетворительные показатели выживаемости, у 20–40 % пациентов развиваются рецидивы заболевания. Небольшое число исследований посвящено тактике лечения при рецидивах и рефрактерных формах АККЛ, и единые стандарты терапии в настоящее время не разра-

ботаны. Тем не менее исследователями отмечается сохранение химиочувствительности опухоли с вероятностью достижения 2-й ремиссии в 80–90 % случаев. В связи с высокой частотой встречаемости ALK-положительной АККЛ в педиатрической практике применение ALK-ингибиторов стало одной из опций терапии для рефрактерных/рецидивных форм АККЛ. В 2013 г. исследовательской группой COG были опубликованы результаты I фазы исследования ADVL0912, в котором оценивались максимальная переносимая доза ингибитора ALK 1-го поколения кризотиниба и его токсические эффекты. В исследование были включены 79 пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ALK-положительных опухолей, в том числе АККЛ ($n = 9$). У 7 пациентов на фоне приема кризотиниба был достигнут полный ответ, у 1 – частичный и у 1 – стабилизация процесса. Прием кризотиниба характеризовался хорошей переносимостью, максимальное число курсов превысило 30 [15].

Японская исследовательская группа описала применение ингибитора ALK 2-го поколения – алектиниба – в терапии рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. В исследование были включены 10 пациентов с медианой возраста 19,5 (6–70) года. Отмечалась существенная предлеченность пациентов – помимо проводимой полихимиотерапии 5 пациентов получали таргетный препарат брентуксимаб ведотин, 1 пациенту выполнялась лучевая терапия и 1 – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У 6 из 10 пациентов на фоне приема алектиниба был достигнут полный ответ, у 2 – частичный. Однолетняя выживаемость без прогрессирования, БСВ и ОВ составили 58,3; 70,0 и 70,0 % соответственно [16].

В мировой литературе описано применение церитиниба у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами АККЛ. Медиана наблюдения за пациентами составила 33 мес. Полный ответ был достигнут в 75 % случаев (у 6 из 8 пациентов) [17].

Для рефрактерных и рецидивных форм АККЛ терапия на этапе консолидации, по данным мировой литературы, может включать как применение винбластина в монорежиме, так и проведение аутологичной (ауто-) или аллогенной (алло-) ТГСК. В исследовании ALCL Relapse описана тактика проведения этапа консолидации в зависимости от сроков возникновения события (прогрессия на фоне терапии или рецидив, развившийся после завершения противоопухолевого лечения), иммунологических характеристик опухоли (наличие или отсутствие экспрессии CD3), а также от проводившегося ранее лечения (с использованием винбластина или без него). На основании указанных критериев пациенты были стратифицированы на группы очень высокого, высокого, промежуточного и низкого риска. Пациентам группы очень высокого риска (прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии) проводилась полихимиотерапия в режимах ICM (митоксантрон, карбоплатин, этопозид) и ICI

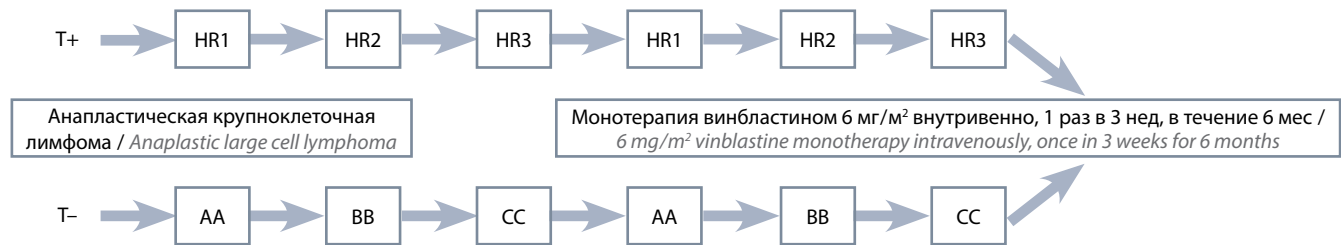


Рис. 1. Схема протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003. Блоки HR1, HR2, HR3 аналогичны таковым, используемым в терапии больных острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска (протокол ALL-IC BFM 2002); блоки AA, BB, CC аналогичны таковым, применяемым в лечении больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами (протокол NHL-BFM 95)

Fig. 1. ALCL-NII DOG-2003 design. Blocks HR1, HR2, HR3 are similar to those used in the treatment of patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL-IC BFM 2002 protocol); blocks AA, BB, CC are similar to those used in the treatment of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL-BFM 95 protocol)

(идарубицин, карбоплатин, ифосфамид) с последующей ауто-ТГСК. Пациентам группы высокого риска (рецидив после завершения 1-й линии терапии, экспрессия CD3 клетками опухоли) проводилось 2 курса полихимиотерапии в режиме блок CC (дексаметазон, виндезин, цитарабин, этопозид) и 1 курс в режиме CVA (ломустин, винбластин, цитарабин). При наличии полностью совместимого сиблинга или неродственного донора выполнялась ТГСК. При отсутствии полностью совместимого донора проводилась ауто-ТГСК. Пациентам группы промежуточного риска (отсутствие экспрессии CD3 клетками опухоли, рецидив в течение 12 мес от начала инициального лечения, использование винбластина в протоколах ранее проводимой терапии) проводилась полихимиотерапия, аналогичная таковой в группе высокого риска. На этапе консолидации – ауто-ТГСК. Пациентам группы низкого риска (отсутствие экспрессии CD3 клетками опухоли, развитие рецидива позже 12 мес от начала лечения, отсутствие винбластина в протоколах ранее проводимой терапии) выполнялась монотерапия винбластином в течение 24 мес. Были получены следующие показатели выживаемости: в группе очень высокого риска 5-летняя БСВ составила 41 %, 5-летняя ОВ – 59 %; в группе высокого риска – 62 и 73 %; в группе промежуточного риска – 44 и 78 %; в группе низкого риска – 81 и 90 % соответственно. Среди 22 пациентов, которым проводилась ауто-ТГСК, у 11 развился повторный рецидив заболевания. Среди 36 пациентов, которым выполнялась алло-ТГСК, у 5 отмечен рецидив в первые 100 дней от дня трансплантации, у 1 пациента развился рецидив через 18 мес после алло-ТГСК. У 81 % пациентов группы низкого риска, получавших монотерапию винбластином, наблюдалась долгосрочная ремиссия. Таким образом, алло-ТГСК эффективна для пациентов с прогрессированием заболевания в течение 12 мес от начала инициального лечения, а также для пациентов с экспрессией антигена CD3 клетками опухоли. Авторы исследования обращают внимание на эффективность применения винбластина только при поздних рецидивах. Также при поздних рецидивах АККЛ ауто-ТГСК не приводит к долгосрочным ремиссиям [18].

Следовательно, определение дополнительных прогностических факторов, позволяющих модифицировать терапию и улучшить результаты лечения АККЛ у детей, является актуальной и важной задачей современной детской онкогематологии.

Цель исследования – оценить эффективность дифференцированной, иммуноориентированной терапии АККЛ по отечественному протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003.

Материалы и методы

В связи с доказанным отрицательным прогностическим влиянием экспрессии Т-клеточных маркеров (CD3) при АККЛ в 2003 г. в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина был разработан протокол АККЛ-НИИ ДОГ-2003, который учитывает не только прогностическую группу риска, но и иммунологические особенности АККЛ (рис. 1).

При обнаружении Т-клеточных маркеров на опухолевых клетках АККЛ больные получали лечение по блоковой программе, аналогичной используемой в лечении острых лимфобластных лейкозов группы высокого риска, со снижением дозы дексаметазона с 20 до 10 мг/м². При отсутствии Т-клеточных маркеров на клетках опухоли терапию проводили по стандартной блоковой программе протокола NHL-BFM 95. Количество блоков и доза метотрексата различались в зависимости от группы риска:

- при 1-й группе риска: 4 блока с дозой метотрексата 1000 мг/м²;
- при 2-й группе риска: 6 блоков с дозой метотрексата 1000 мг/м²;
- при 3-й группе риска: 6 блоков с дозой метотрексата 5000 мг/м².

Стадию АККЛ устанавливали в соответствии с классификацией S. Murphy, прогностическую группу риска – согласно критериям группы BFM [19].

После завершения блоковой терапии все пациенты получали винбластин в поддерживающем режиме в дозе 6 мг/м² 1 раз в 3 нед в течение 6 мес.

С 01.03.1997 по 01.10.2022 в исследование были включены 60 пациентов с впервые установленным диагнозом АККЛ. Верификация диагноза проводилась

путем гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований опухолевой ткани и соответствовала критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от программы терапии были выделены 2 группы: пациенты, которым проводилась терапия по протоколу NHL-BFM 95 ($n = 21$) и по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ($n = 39$). Соотношение мальчиков и девочек, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 95 и АККЛ-НИИ ДОГ-2003, составило 1,3:1 и 1,4:1 соответственно. У большинства больных были диагностированы генерализованные стадии заболевания: III стадия – у 42,8 % (NHL-BFM 95) и 56,4 % (АККЛ-НИИ ДОГ-2003), IV стадия – у 33,3 % (NHL-BFM 95) и 23,1 % (АККЛ-НИИ ДОГ-2003), что соответствует данным мировой литературы (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных анапластической крупноклеточной лимфомой по возрасту, полу, стадиям и группам риска в зависимости от программы терапии

Table 2. Distribution of patients with anaplastic large cell lymphoma by age, gender, stages and risk groups depending on the therapy program

Характеристика Characteristic	NHL-BFM 95 ($n = 21$)	АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ($n = 39$) ALCL-NII DOG-2003 ($n = 39$)
Средний возраст (диапазон), лет Median age (range), years	9,7 (3–16)	9,4 (4–17)
Соотношение по полу (мужской:женский) Gender ratio (male:female)	1,3:1	1,4:1
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
I	1 (4,8)	0
II	4 (19,0)	8 (20,5)
III	9 (42,8)	22 (56,4)
IV	7 (33,3)	9 (23,1)
Группа риска, n (%): Risk group, n (%):		
2-я 2 nd	15 (71,4)	25 (64,1)
3-я 3 rd	6 (28,6)	14 (35,9)

Оценку выживаемости проводили с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера с применением программы SPSS 21.0. Оценивали БРВ, БСВ и ОВ. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью *log-rank*-теста. Разницу между кривыми считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Показатель 10-летней ОВ в группе больных, получивших лечение по протоколу NHL-BFM 95, составил 85 ± 8 %, тогда как при использовании дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003 – $97,4 \pm 2,6$ % (рис. 2).

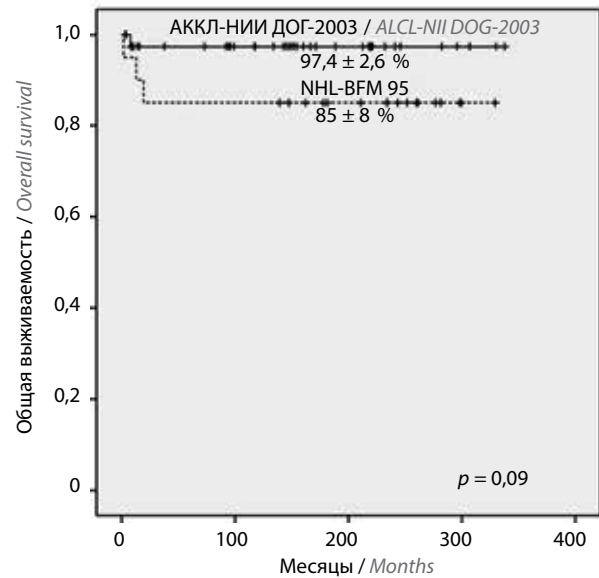


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

Fig. 2. Overall survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols

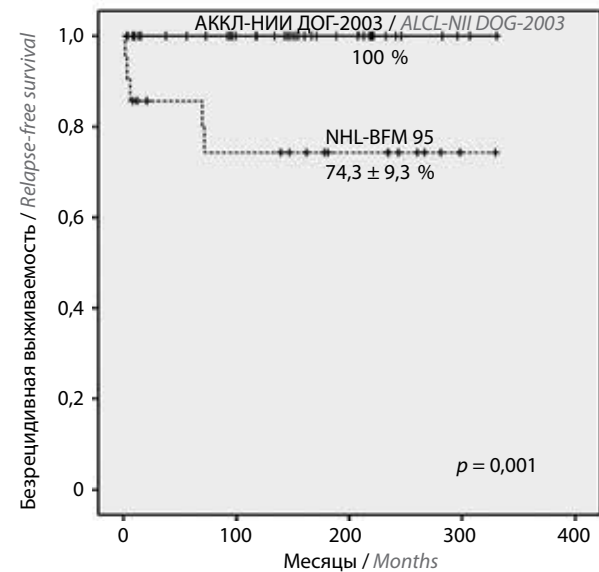


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols

Статистически достоверные данные при анализе БРВ получены при сравнении эффективности 2 протоколов терапии ($p = 0,001$). Так, рецидивов не отмечено в группе больных, получавших терапию по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003, тогда как 10-летняя БРВ при лечении по протоколу NHL-BFM 95 составила $74,3 \pm 9,3$ % (рис. 3).

Одно событие (первично рефрактерное течение АККЛ) отмечено при проведении лечения по протоколу

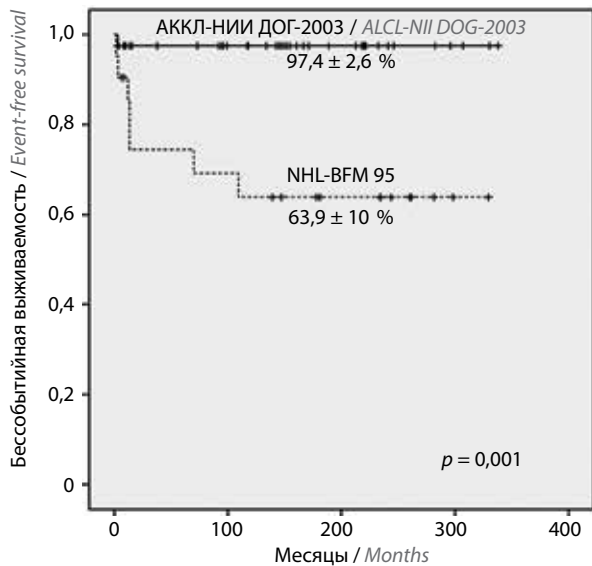


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

Fig. 4. Event-free survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols

АККЛ-НИИ ДОГ-2003: 10-летняя БСВ составила $97,4 \pm 2,6$ %. Терапия по протоколу NHL-BFM 95 позволила достичь 10-летней БСВ лишь у $63,9 \pm 10$ % пациентов ($p = 0,001$) (рис. 4).

Следовательно, дифференцированный подход к терапии АККЛ, учитывающий стадию заболевания, прогностическую группу риска и иммунологические особенности опухоли (экспрессию Т-клеточных маркеров) позволяет получить достоверно более высокие показатели БСВ и БРВ. При анализе ОВ достоверные различия в эффективности лечения по протоколам не получены, но при проведении терапии по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ОВ оказалась на 12 % выше и составила $97,4 \pm 2,6$ %, тогда как при лечении по протоколу NHL-BFM 95 – 85 ± 8 %.

Обсуждение

Анапластическая крупноклеточная лимфома в качестве самостоятельной нозологической формы была выделена более 30 лет назад. В течение этого вре-

мени применялись различные протоколы лечения, позволявшие получить показатели 5-летней БСВ 50–100 % в зависимости от стадии и прогностической группы риска больных. По мере поиска дополнительных факторов прогноза было установлено, что обнаружение на клетках опухоли Т-клеточного антигена CD3 является прогностически неблагоприятным событием. L. Mussolin и соавт. описали результаты лечения АККЛ в зависимости от наличия экспрессии CD3. При отсутствии экспрессии CD3 10-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 74 %, тогда как при обнаружении CD3 на клетках опухоли – 56 % ($p = 0,04$) [20]. D. Abramov и соавт. описали корреляцию иммунофенотипических особенностей АККЛ с показателями выживаемости: при CD8-негативном варианте АККЛ 5-летняя БСВ составила 68 ± 5 %, при CD8-позитивном – 25 ± 10 % ($p < 0,001$).

Полученные данные подтверждают целесообразность проведения дифференцированной терапии АККЛ с учетом иммунологических особенностей опухоли. Данный факт стал основой для разработки дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003, терапия по которому позволила получить 10-летнюю БСВ у $97,4 \pm 2,6$ % и БРВ у 100 % больных, тогда как один из стандартных подходов к лечению АККЛ – протокол NHL-BFM 95 – $63,9 \pm 10$ % и $74,3 \pm 9,3$ % соответственно ($p = 0,001$). Полученные данные подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к терапии АККЛ в зависимости от экспрессии Т-клеточных маркеров [21].

Заключение

Представленные в настоящей работе результаты 10-летней выживаемости больных АККЛ, получивших лечение по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003, демонстрируют высокую эффективность дифференцированного подхода к терапии АККЛ с учетом иммунофенотипа опухоли. Разработанный клинический протокол с учетом достоверности данных и длительного периода наблюдения за больными может быть рекомендован к использованию при лечении АККЛ в профильных онкогематологических отделениях России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37. Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25-year clinical experience. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(4):420–37. (In Russ.).
2. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):12–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19

- Abramov D.S., Myakova N.V. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: diagnosis, clinical manifestation, therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(2):12–9. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
 4. Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2016;9(2):199–207. (In Russ.).
Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphoma in children (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(2):199–207. (In Russ.).
 5. Pillon M., Gregucci F., Lombardi A. et al. NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Results of AIEOP LNH 97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):828–33. DOI: 10.1002/pbc.24125
 6. Alexander S., Kravka J.M., Weitzman S. et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO *versus* a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(12):2236–42. DOI: 10.1002/pbc.25187
 7. Chen M.T., Fu X.H., Huang H. et al. Combination of crizotinib and chemotherapy in patients with relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Leuk Lymphoma* 2021;62(3):571–80. DOI: 10.1080/10428194.2020.1839658
 8. Prokoph N., Larose H., Lim M.S. et al. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): current standard and beyond. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):99. DOI: 10.3390/cancers10040099
 9. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699–706. DOI: 10.1182/blood.V97.12.3699
 10. Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM group study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105(3):948–58. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0973
 11. Rosolen A., Pillon M., Garaventa A. et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer* 2005;104(10):2133–40. DOI: 10.1002/cncr.21438
 12. Lowe E.J., Sposto R., Perkins S.L. et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):335–9. DOI: 10.1002/pbc.21817
 13. Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M. et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999
 14. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S. et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood* 2021;137(26):3595–603. DOI: 10.1182/blood.202009806. Erratum in: *Blood* 2022;139(17):2726.
 15. Mossé Y.P., Lim M.S., Voss S.D. et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0
 16. Fukano R., Mori T., Sekimizu M. et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: an open-label phase II trial. *Cancer Sci* 2020;111(12):4540–7. DOI: 10.1111/cas.14671
 17. Fischer M., Moreno L., Ziegler D.S. et al. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1764–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00536-2
 18. Knörr F., Brugières L., Pillon M. et al. Stem cell transplantation and vinblastine monotherapy for relapsed pediatric anaplastic large cell lymphoma: results of the international, prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):3999–4009. DOI: 10.1200/JCO.20.00157
 19. 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's lymphomas in children. Abstract dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
 20. Mussolin L., Le Deley M.C., Carraro E. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: long term results of the international ALCL99 trial. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2747. DOI: 10.3390/cancers12102747
 21. Abramov D., Oschlies I., Zimmermann M. et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2013;98(10):1547–53. DOI: 10.3324/haematol.2013.085837

Вклад авторов

А.С. Волкова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, разработка протокола лечения АККЛ-НИИ ДОГ-2003, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Volkova, T.T. Valiev: article concept and design development, review of publications on the article topic, development of ALCL-NII DOG-2003 treatment protocol, data collection and analysis, statistical analysis, article writing, scientific editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Волкова / A.S. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 2 от 24.02.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 2 dated 24.02.2003.

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

Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², С.П. Казаков^{3,4}, А.В. Сотников², А.В. Гордиенко²,
М.А. Заварцев³, О.А. Рукавицын³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России; Россия, 143420 Московская область, Красногорск, п. Новый, 1;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

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

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Валерий Тимофеевич Сахин SahinVT@yandex.ru

Цель исследования – сравнить секрецию интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у больных раком с анемией хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитной анемией (ЖДА) и сочетанием этих 2 типов анемий. Оценить влияние исследуемых цитокинов на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями отдельно при каждом исследуемом типе анемии.

Материалы и методы. Обследованы 106 пациентов со II–IV стадиями солидных злокачественных новообразований: 84 – с анемией (55 мужчин, 29 женщин; $67,1 \pm 9,9$ года), 22 – без анемии (17 мужчин, 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). В соответствии с критериями Van Santen и Worwood, путем определения коэффициента насыщения трансферрина, концентраций ферритина, С-реактивного белка больные распределены на 4 группы: 1-я группа – 31 пациент (20 мужчин, 11 женщин) с АХЗ; 2-я группа – 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) с АХЗ и ЖДА; 3-я группа – 25 пациентов (17 мужчин, 8 женщин) с ЖДА; контрольная группа – 22 пациента без анемии. У всех пациентов определяли число эритроцитов, концентрации гемоглобина, ферритина, С-реактивного белка, коэффициент насыщения трансферрина, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10. У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое и межквартильный интервал (IQR). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты. В группе АХЗ максимальная концентрация ИЛ-6 составила 73,3 (IQR 6,2–51), ФНО- α – 24,4 (IQR 15,3–60,7) и ИЛ-10 – 8,7 (IQR 4,7–12,1), в группе АХЗ/ЖДА ИЛ-6 – 9,3 (IQR 4,4–13,2), ФНО- α – 7,2 (IQR 4,5–9,6) и ИЛ-10 – 6,7 (IQR 4,1–11,4), в группе ЖДА ИЛ-6 – 3,4 (IQR 1,4–5,9), ФНО- α – 4,6 (IQR 3,7–6) и ИЛ-10 – 2,5 (IQR 0–5) ($p < 0,05$). В группе пациентов с АХЗ установлено отрицательное влияние ИЛ-6 на эритроциты ($r = -0,74$) и гемоглобин ($r = -0,88$), ФНО- α на эритроциты ($r = -0,66$) и гемоглобин ($r = -0,77$), ИЛ-10 на эритроциты ($r = -0,36$) и гемоглобин ($r = -0,63$). В группе ЖДА коэффициенты корреляции между цитокинами, эритроцитами и гемоглобином низкие или отсутствуют.

Заключение. У больных раком могут встречаться АХЗ, ЖДА, а также их сочетание. Повышенная секреция цитокинов у пациентов группы АХЗ имеет важное значение за счет доказанного сильного отрицательного влияния цитокинов на эритропоэз. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза АХЗ в целях улучшения лечения.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, интерлейкин 6, интерлейкин 10, фактор некроза опухоли α , злокачественное новообразование

Для цитирования: Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П. и др. Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием. Онкогематология 2023;18(2):45–52. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52

Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², S.P. Kazakov^{3,4}, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko², M.A. Zavartsev³, O.A. Rukavitsyn³

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy, Ministry of Defense of Russia; 1 Novy, Krasnogorsk, Moscow region 143420, Russia;

²S.M. Kirov Russian Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

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

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Valery Timofeevich Sakhin SahinVT@yandex.ru

Aim. To compare the secretion of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in cancer patients with anemia of chronic disease (ACD), iron deficiency anemia (IDA) and a combination of these two anemia types. To assess the effect of the studied cytokines on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms separately for each type of anemia studied.

Materials and methods. 106 patients with stage II–IV of solid malignant neoplasms were examined: 84 with anemia (55 men, 29 women, 67.1 ± 9.9 years), 22 without anemia (17 men, 5 women, mean age 60.2 ± 14.9 years). In accordance with Van Santen and Worwood criteria, by determining the transferrin saturation coefficient, ferritin concentrations, C-reactive protein, patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with ACD, 31 (20/11 patients), 2 group – ACD/IDA, 28 (18/10 patients), group 3 – IDA, 25 (17/8 patients), group 4 (control) – 22 patients without anemia. In all patients, the number of erythrocytes, the concentration of hemoglobin, ferritin, C-reactive protein, transferrin saturation coefficient, IL-6, TNF- α , IL-10 were determined. For quantitative indicators, the arithmetic mean and interquartile range (IQR) were calculated. Significance of differences between several unrelated groups was determined using the Kruskal–Wallis test. To assess the relationship between variables, the Spearman correlation coefficient (r) was calculated.

Results. In the ACD group, the maximum IL-6 concentration was 73.3 (IQR 6.2–51), TNF- α – 24.4 (IQR 15.3–60.7) and IL-10 – 8.7 (IQR 4.7–12.1) compared with the ACD/IDA group (IL-6 – 9.3 [IQR 4.4–13.2], TNF- α – 7.2 [IQR 4.5–9.6] and IL-10 – 6.7 [IQR 4.1–11.4]), and the IDA group (IL-6 – 3.4 [IQR 1.4–5.9], TNF- α – 4.6 [IQR 3.7–6] and IL-10 – 2.5 [IQR 0–5]) ($p < 0.05$). In the ACD group, the highest correlation coefficients were found between IL-6 and erythrocytes ($r = -0.74$) and hemoglobin ($r = -0.88$), between TNF- α and erythrocytes ($r = -0.66$) and hemoglobin ($r = -0.77$), between IL-10 and erythrocytes ($r = -0.36$) and hemoglobin ($r = -0.63$). In the IDA group, the correlation coefficients between cytokines, erythrocytes, and hemoglobin are low or absent.

Conclusion. In cancer patients, ACD, IDA, as well as their combination can occur. Increased cytokine secretion in ACD group patients is important due to the proven strong negative effect of cytokines on erythropoiesis. Further study of ACD pathogenesis is needed in order to improve treatment.

Keywords: anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, malignant neoplasm

For citation: Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P. et al. Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):45–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52

Введение

Развитие анемии различного генеза, в том числе анемии хронического заболевания (АХЗ), считается одним из самых частых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями [1, 2]. Еще на этапе первичного обращения к врачу диагноз анемии устанавливают более чем у 30 % больных [1]. Чаще всего у пациентов со злокачественными новообразованиями диагностируют анемию легкой степени, однако возможно развитие анемии средней степени тяжести (около 9 % случаев) и даже тяжелой анемии (около 1 %) [3, 4]. Развитие анемии у этой категории больных не только способствует снижению их работо-

способности и когнитивных функций [5], но и оказывает четко доказанное отрицательное влияние как на эффективность проводимой специфической противоопухолевой терапии [5], так и на общий прогноз заболевания [6].

У данной категории пациентов возможно развитие как анемии из-за недостаточного поступления или нарушения всасывания жизненно необходимых нутриентов (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты), так и АХЗ [7]. У одного пациента возможно сочетание АХЗ с классической железодефицитной анемией (ЖДА) [7]. Патогенез АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями достаточно сложен и включает такие

компоненты, как уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, нарушение обмена железа преимущественно из-за влияния оси гепцидин–ферропортин с развитием функционального дефицита железа, уменьшение синтеза эритропоэтина, а также снижение чувствительности его тканевых рецепторов, активация синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3, 6, 7].

Также имеются данные о влиянии цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), как на эритропоэз, так и на обмен железа у пациентов с АХЗ при различной патологии, в том числе при злокачественных новообразованиях [1, 5, 7], однако число исследований ограничено. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизма действия цитокинов и выраженности их влияния на эритропоэз. В целях оптимизации лечения также актуальным остается изучение секреции цитокинов у больных раком с различными типами анемий, особенно ЖДА и АХЗ.

Цель исследования – сравнить секрецию ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α у больных со злокачественными новообразованиями с АХЗ, ЖДА и сочетанием этих 2 типов анемий. Оценить влияние исследуемых цитокинов на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями отдельно при каждом исследуемом типе анемий.

Материалы и методы

Обследованы 106 пациентов со II–IV стадиями солидных злокачественных новообразований, находившихся на лечении в 1586 Военном клиническом госпитале и Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко с 2017 по 2021 г. В исследуемые группы включены 84 пациента с анемией (55 мужчин, 29 женщин; $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную группу – 22 пациента без анемии (17 мужчин, 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года).

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: рак желудка – 21, рак пищевода – 3, рак двенадцатиперстной кишки – 5, меланома – 3, рак толстой кишки – 20, рак прямой кишки – 17, рак молочной железы – 13, рак яичников – 5, без выявленного источника – 3, рак легкого – 11, рак поджелудочной железы – 6.

Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения: у мужчин число эритроцитов $<4,0$ млн/мкл, концентрация гемоглобина <130 г/л, у женщин число эритроцитов $<3,8$ млн/мкл, концентрация гемоглобина <120 г/л [8].

Пациенты с анемией разделены на 3 группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора: 1-я группа – 31 пациент (20 мужчин, 11 женщин) с АХЗ; 2-я группа – 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) с АХЗ и ЖДА; 3-я группа – 25 пациентов (17 мужчин, 8 женщин) с ЖДА. В контрольную группу включены 22 пациента (17 мужчин, 5 женщин) без анемий.

Разделение на группы больных с анемией проводили с использованием критериев, предложенных Van Santen и Worwood [9, 10]:

- диагноз АХЗ устанавливали при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТ) >16 %, концентрации ферритина ≥ 100 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л;
- диагноз ЖДА устанавливали при КНТ <16 %, концентрации ферритина <30 нг/мл, СРБ <10 мг/л;
- диагноз АХЗ/ЖДА устанавливали при КНТ <16 %, концентрации ферритина <100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л.

Характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и полу, имели различные солидные злокачественные новообразования.

У всех пациентов в периферической крови определяли число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референтные значения (р.зн.) для среднего объема эритроцита составляли 80–100 фл, для среднего содержания гемоглобина в эритроците – 27–31 пг, для средней концентрации гемоглобина в эритроците – 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для гематокрита для мужчин – 44–48 %, для женщин – 36–42 %.

Определение уровня сывороточного железа (далее – железо) (р.зн. 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС, р.зн. 44–76 мкмоль/л), концентраций ферритина (р.зн. 20–250 мкг/л), высокочувствительного СРБ (р.зн. 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU480 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя. КНТ железом (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: уровень железа, деленный на ОЖСС (р.зн. 20–50 %).

Исследование концентраций ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 выполняли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Все измерения проводили согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между 2 переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of the examined patients

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 106) All patients (n = 106)	Пациенты с анемией (n = 84) Patients with anemia (n = 84)	Пациенты без анемии (n = 22) Patients without anemia (n = 22)
Пол, n: Gender, n:			
мужской male	72	55	17
женский female	34	29	5
Средний возраст, лет Median age, years	63,65 ± 12,4	67,1 ± 9,9	60,2 ± 14,9
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):			
желудок stomach	21 (19,8)	16 (19)	5 (22,8)
пищевод esophagus	2 (1,9)	2 (2,4)	—
двенадцатиперстная кишка duodenum	5 (4,7)	4 (4,8)	1 (4,5)
меланома melanoma	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
толстая кишка colon	20 (18,8)	15 (17,8)	5 (22,8)
прямая кишка rectum	17 (16)	16 (19)	1 (4,5)
молочная железа breast	13 (12,2)	9 (10,7)	4 (18,2)
яичники ovaries	5 (4,7)	5 (6)	—
без первичного выявленного источника no primary identified source	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
легкие lungs	11 (10,3)	9 (10,7)	2 (9,1)
поджелудочная железа pancreas	6 (5,6)	4 (4,8)	2 (9,1)
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):			
I	—	—	—
II	33 (31,2)	22 (26,6)	11 (50)
III	31 (29,2)	26 (31,1)	5 (22,7)
IV	42 (39,6)	36 (42,3)	6 (27,3)

Результаты

Результаты межгруппового сравнения показателей клинического анализа крови представлены в табл. 2.

У пациентов 3 групп с анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие концентрации гемоглобина, гематокрита и значения средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p < 0,05$). Только у пациентов групп АХЗ и АХЗ/ЖДА по сравнению с контрольной группой установлено более

низкое число эритроцитов ($p < 0,05$) и не выявлено межгрупповых различий в отношении среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците. У пациентов группы ЖДА число эритроцитов не отличалось от такового у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), тогда как значения среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците были значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

Данные сравнительного анализа показателей обмена железа и СРБ представлены в табл. 3.

У пациентов с АХЗ отмечена наибольшая концентрация ферритина и СРБ по сравнению с таковой у пациентов остальных 3 групп ($p < 0,05$). У пациентов группы АХЗ/ЖДА концентрация СРБ оказалась больше по сравнению с группой ЖДА и контрольной группой ($p < 0,05$), тогда как концентрация ферритина была больше по сравнению с группой ЖДА, но не отличалась от контрольной группы. В группе ЖДА по сравнению с другими 3 группами выявлена наименьшая концентрация ферритина ($p < 0,05$), что полностью соответствует особенностям патогенеза этой анемии. Для концентрации СРБ между группой ЖДА и контрольной группой различий не отмечено ($p > 0,05$).

У пациентов группы ЖДА по сравнению с контрольной группой и группами АХЗ и АХЗ/ЖДА выявлена наибольшая концентрация ОЖСС и, соответственно, наименьшая концентрация железа и КНТ ($p < 0,05$). В группе пациентов с АХЗ концентрация железа и ОЖСС оказались ниже, чем в контрольной группе, тогда как для пациентов группы АХЗ/ЖДА не установлено различий с контрольной группой по этим показателям. У пациентов как группы АХЗ, так и группы АХЗ/ЖДА не показано различий с контрольной группой и между собой в отношении КНТ ($p > 0,05$).

Данные сравнительного анализа концентраций цитокинов представлены в табл. 4.

У пациентов с АХЗ выявлены максимальные концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 по сравнению с таковыми у пациентов остальных 3 групп ($p < 0,05$). В группе АХЗ/ЖДА также отмечены более высокие концентрации ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с группой ЖДА и контрольной группой ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-10 в группе АХЗ/ЖДА не отличалась от концентрации этого цитокина в группе ЖДА и контрольной группе. У пациентов группы ЖДА концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 не отличались от таковых в контрольной группе и были значимо ниже по сравнению с группой АХЗ.

Результаты оценки взаимосвязи между исследуемыми цитокинами, гемоглобином и эритроцитами у пациентов с анемией представлены в табл. 5.

Наибольшие значения коэффициентов корреляции между исследуемыми цитокинами, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина выявлены в группе пациентов с АХЗ, тогда как наименьшие — в группе пациентов с ЖДА.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с анемией и без анемии, M (LQ–UQ)

Table 2. Comparative analysis of clinical blood count parameters in patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицитная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	9,5 (7,3–10,9)	9,9 (5,2–13,6)	8,6 (6,7–9,2)	7,1 (5,4–8,6)	p > 0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	3,5 (3,1–3,9)	4,02 (3,4–4,6)	4,1 (3,7–4,5)	4,5 (3,9–4,9)	p ₁ = 0,0005 p ₂ = 0,02 p ₃ > 0,05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	99,3 (87–118)	111 (91–128)	107 (96,5–121,5)	135,3 (125–150)	p ₁ = 0,00002 p ₂ = 0,003 p ₃ = 0,0001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	333 (263–377)	343,1 (215–467)	363,5 (290–473)	288,6 (207,5–326)	p _{1,2,3} > 0,05
Гематокрит, % Hematocrit, %	30,5 (27–33)	33,4 (28,5–39,2)	33,1 (28,2–36,9)	40 (36,5–44,5)	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,008 p ₃ = 0,001
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume (MCV), fl	84,5 (75,6–91,7)	86 (82,2–92,2)	81,6 (75,1–89,7)	86,6 (81,6–91,3)	p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ = 0,007
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content (MCH), pg	27,2 (25,3–29,6)	28,1 (25,8–31,3)	26 (24,7–28,1)	29,3 (27,1–31,6)	p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ = 0,009
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration (MCHC), g/L	321,4 (302–343)	325,5 (313–348,5)	319,1 (303–330)	338 (327,5–350)	p ₁ = 0,03 p ₂ = 0,03 p ₃ = 0,01

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: p_{1,2,3} – уровень значимости различий показателей между контрольной группой и 1, 2, 3-й группами соответственно.

Note. Here and in tables 3, 4: p_{1,2,3} – significance level of differences in parameters between the control group and groups 1, 2, 3, respectively.

Обсуждение

В ходе проведенного обследования АХЗ выявлена у 59 (70,2 %) больных как в виде изолированной формы (36 %), так и в сочетании с ЖДА (34,2 %). Только у 25 (29,8 %) пациентов диагностирована изолированная ЖДА. Это свидетельствует о большой распространенности АХЗ в представленной выборке пациентов.

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов в группе пациентов с АХЗ укладываются в современные представления о патогенезе этой анемии и согласуются с результатами ранее выполненных исследований [11]. Максимальная концентрация ИЛ-10 как одного из противовоспалительных цитокинов в этой же группе пациентов возможно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на имеющееся воспаление. Низкие концентрации исследуемых цитокинов у пациентов с ЖДА, наоборот, отражают низкую

активность воспаления и сформировавшийся абсолютный дефицит железа как ведущую причину снижения числа эритроцитов и концентрации гемоглобина.

Полученные высокие коэффициенты корреляции между ИЛ-6, ФНО-α, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина у пациентов группы АХЗ, а также группы АХЗ/ЖДА отражают важное значение этих цитокинов в эритропоэзе и синтезе гемоглобина. Влияние ИЛ-6 на эритропоэз может реализовываться за счет нескольких механизмов. Этот цитокин подавляет экспрессию гена *SLC4a1* в поздних эритроидных предшественниках и тем самым снижает синтез гемоглобина [12]. ИЛ-6 также стимулирует синтез печени ключевого регулятора обмена железа – гепцидина через сигнальный путь ИЛ-6-STAT3 [13]. ФНО-α напрямую блокирует эритропоэз за счет влияния на митогенактивируемую протеинкиназу p38 [14]. Установлено, что

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей обмена железа и С-реактивного белка у пациентов с анемией и без анемии, M (LQ–UQ)

Table 3. Comparative analysis of iron metabolism parameters and C-reactive protein in patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицитная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	p
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	8,1 (6,2–10,3)	9,8 (4,1–14,6)	5 (2,8–8,7)	10,1 (7,2–14,6)	$p_1 = 0,03$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,001$
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л Total serum iron-binding capacity, μmol/L	55,2 (44,1–69,7)	57,5 (51–61,8)	73,6 (67,5–81)	65,6 (57–75)	$p_1 = 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,04$
Коэффициент насыщения трансферрина, % Transferrin saturation coefficient, %	19,9 (12,6–22)	15,2 (7,4–21,6)	7,3 (4,2–12,5)	16,1 (9,1–21,6)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,003$
Ферритин, мкг/л Ferritin, μg/L	443,4 (361,9–574,9)	309 (128,7–520,4)	19,3 (10–24,1)	158,1 (25,7–236,1)	$p_1 = 0,0005$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,0003$
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	163,4 (137,3–169,4)	53,4 (14,5–64,5)	17,6 (6,6–29,3)	27 (4,3–34,9)	$p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,03$ $p_3 > 0,05$

Таблица 4. Сравнительный анализ концентраций цитокинов у пациентов с анемией и без анемии, M (LQ–UQ)

Table 4. Comparative analysis of cytokine concentrations in patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицитная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	p
Интерлейкин 6 Interleukin 6	73,3 (6,2–51)	9,3 (4,4–13,2)	3,4 (1,4–5,9)	3,9 (0–5,8)	$p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 > 0,05$
Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	24,4 (15,3–60,7)	7,2 (4,5–9,6)	4,6 (3,7–6)	4,2 (0,4–6)	$p_1 = 0,008$ $p_2 > 0,02$ $p_3 > 0,05$
Интерлейкин 10 Interleukin 10	8,7 (4,7–12,1)	6,7 (4,1–11,4)	2,5 (0–5)	6,3 (4,3–10,7)	$p_1 = 0,02$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

ФНО-α снижает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке за счет пока не изученного, но не связанного с гепцидином механизма [15]. Таким образом, ИЛ-6 и ФНО-α участвуют в развитии АХЗ, влияя в том числе на эритропоэз и синтез гемоглобина. Эти цитокины обладают плейотропным действием. На сегодняшний день до конца не понятны все механизмы, через которые реализуется их влияние.

В группе пациентов с АХЗ также выявлены наибольшие корреляционные связи ИЛ-10 с числом

эритроцитов и концентрацией гепцидина, в группе АХЗ/ЖДА значения коэффициентов корреляции значимо меньше, а в группе ЖДА взаимосвязь между этими показателями практически отсутствует. Полученные результаты также отражают различия в патогенезе двух анемий и усиление синтеза ИЛ-10 в группе пациентов с АХЗ в ответ на активацию воспаления. Влияние ИЛ-10 на эритропоэз и синтез гемоглобина может реализовываться за счет усиления усвоения железа макрофагами под действием этого цитокина. Подобный

Таблица 5. Корреляционные связи концентраций ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 с гемоглобином и эритроцитами (коэффициент корреляции Спирмена r)

Table 5. Correlations of IL-6, TNF- α , IL-10 concentrations with hemoglobin and erythrocytes (Spearman correlation coefficient r)

Цитокин Cytokine	Эритроциты Erythrocytes	Гемоглобин Hemoglobin
1	2	3
Пациенты с анемией хронических заболеваний Patients with anemia of chronic disease		
ИЛ-6 IL-6	–0,74	–0,88
ФНО- α TNF- α	–0,66	–0,77
ИЛ-10 IL-10	–0,36	–0,63
Пациенты с анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией Patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia		
ИЛ-6 IL-6	–0,64	–0,6
ФНО- α TNF- α	–0,64	–0,35
ИЛ-10 IL-10	–0,28	–0,39

механизм работает за счет эндоцитоза, опосредованного рецептором трансферрина, через переносчика двухвалентных металлов (divalent metal transporter 1, DMT1), а также, возможно, за счет повышенного усвоения железа белками лактоферрином и липокалин-ном 2 [16].

1	2	3
Пациенты с железодефицитной анемией Patients with iron deficiency anemia		
ИЛ-6 IL-6	–0,05	–0,1
ФНО- α TNF- α	–0,1	–0,3
ИЛ-10 IL-10	–0,1	–0,1

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$). ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Note. All given correlation coefficients are statistically significant ($p < 0.05$). IL – interleukin; TNF- α – tumor necrosis factor α .

Заключение

У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями могут развиваться АХЗ, ЖДА, а также сочетание этих анемий. Максимальная концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α у пациентов с АХЗ, а также наибольшие коэффициенты корреляции между данными цитокинами и параметрами эритропоэза отражают их важное значение в патогенезе этой анемии. Необходимо уточнение типа анемии, так как это позволит выработать оптимальную стратегию ее коррекции. Это особенно актуально в свете разрабатываемых в настоящее время методов таргетной терапии АХЗ [7].

Необходимы дальнейшие исследования патогенеза АХЗ для улучшения подходов к ее терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Macciò A., Madeddu C., Gramignano G. et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015;100(1):124–32. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):682–93. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):514–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518
Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Pathogenetic characteristics of anemia in patients with solid tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):514–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518
- Стуклов Н.И., Козинцев Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с.
Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. *Hematology tutorial*. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 336 p. (In Russ.).
- Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. et al. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients – results from the German Cancer Anaemia Registry. *Eur J Cancer Care* 2011;20(4):493–502. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x
- Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
Anemia. Ed.: O.A. Rukavitsyn. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 256 p. (In Russ.).
- Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019;381(12):1148–57. DOI: 10.1056/NEJMra1804281
- World Health Organisation. *Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland: World health Organisation, 1968.
- Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3672–80. DOI: 10.1002/art.30623
- Worwood M., May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: *Dacie and Lewis Practical Haematology*. Eds.: B.J. Bain, S.M. Lewis, I. Bates, M.A. Laffan. 11th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2011. Pp. 175–200. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6
- Сахин В.Т. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. *Клиническая онкогематология* 2019;12(3):344–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
Sakhin V.T. Anemia of chronic disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible

- classification approaches. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(3):344–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
12. McCranor B., Kim M., Cruz N. et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(2–3):126–33. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.09.004
 13. Langdon J.M., Yates S.C., Fennou L.K. et al. Hepcidin-dependent and hepcidin-independent regulation of erythropoiesis in a mouse model of anemia of chronic inflammation. *Am J Hematol* 2014;89(5):470–9. DOI: 10.1002/ajh.23670
 14. Katsoulidis E., Li Y., Yoon P. et al. Role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in cytokine-mediated hematopoietic suppression in myelodysplastic syndromes. *Cancer Res* 2005;65(19):9029–37. DOI: 10.1158/0008-5472
 15. Atkinson S.H., Rockett K.A., Morgan G. et al. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood* 2008;112(10):4276–83. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162008
 16. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. “Pumping iron” – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch* 2017;469(3–4):397–418. DOI: 10.1007/s00424-017-1944-8

Вклад авторов

V.T. Sakhin: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка статьи;
 E.B. Крюков, O.A. Рукавицын: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи;
 С.П. Казаков: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных;
 A.B. Сотников, A.B. Гордиенко: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи;
 M.A. Заварцев: сбор и анализ данных, подготовка статьи.

Authors' contributions

V.T. Sakhin: concept and design development, data collection and analysis, article writing;
 E.V. Kryukov, O.A. Rukavitsyn: concept and design development, article writing, final article approval;
 S.P. Kazakov: concept and design development, data collection and analysis;
 A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko: concept and design development, article writing;
 M.A. Zavartsev: data collection and analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

V.T. Sakhin / V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>
 E.B. Крюков / E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
 С.П. Казаков / S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>
 A.B. Сотников / A.V. Sotnikov: <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>
 A.B. Гордиенко / A.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>
 M.A. Заварцев / M.A. Zavartsev: <https://orcid.org/0000-0003-2620-7328>
 O.A. 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 комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia.

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

Значение иммуногистохимического исследования костного мозга у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹, М.Ю. Жандаров¹, Ж.Н. Пугачева¹, Н.Н. Климкович²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040 Гомель, ул. Ильича, 290;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Жанна Михайловна Козич jannakozici@rambler.ru

Введение. К группе плазмноклеточных новообразований относят как доброкачественные, так и злокачественные заболевания. Иногда возникают трудности в постановке диагноза. Актуальным является изучение диагностической и прогностической значимости иммуногистохимических (ИГХ) маркеров.

Цель исследования – изучить гистологические особенности костного мозга и значимость ИГХ-маркеров при первичной диагностике у пациентов с множественной миеломой (ММ) и моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ).

Материалы и методы. В исследование были включены 287 пациентов с плазмноклеточными новообразованиями: МГНЗ ($n = 148$) и ММ ($n = 139$). Период наблюдения составил 50 мес. Всем пациентам выполнены аспирационная биопсия и гистологическое исследование костного мозга с ИГХ-анализом экспрессии CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ-, λ-цепей.

Результаты. За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 8,8 % ($n = 13$), прогрессия ММ – в 38,1 % ($n = 53$) случаев.

У пациентов с МГНЗ и ММ процент плазматических клеток при аспирационной биопсии был ниже, чем при гистологическом исследовании ($p > 0,001$). Выявлены статистически значимые различия между группами МГНЗ и ММ по типу инфильтрации ($p < 0,001$). С увеличением процента поражения костного мозга по данным ИГХ-исследования (<20 % по сравнению с 20–50 % и 20–50 % по сравнению с >50 %) чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями типы инфильтрации по сравнению с нодулярным типом ($p = 0,001$).

Экспрессия CD138⁺ >10 % по данным ИГХ-исследования была связана со снижением беспрогрессивной выживаемости пациентов с МГНЗ.

У пациентов с ММ с интерстициальным типом инфильтрации костного мозга и экспрессией CD138⁺ >10 % в 82,9 % случаев выявлен остеодеструктивный синдром.

Наличие экспрессии CD56⁺ и легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ММ и МГНЗ свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе.

Резистентность к химиотерапии или прогрессирование заболевания выявлено у пациентов с ММ при сочетании секреции иммуноглобулина класса G (IgG) и легких цепей иммуноглобулинов, >50 % CD138⁺ плазматических клеток по данным ИГХ-исследования, диффузном со скоплениями плазматических клеток типа инфильтрации костного мозга. Прогрессия МГНЗ выявлена при наличии >20 % CD138⁺ плазматических клеток по данным ИГХ-исследования, интерстициального типа или диффузного со скоплениями плазматических клеток типа инфильтрации костного мозга, секреции IgG или 2 иммуноглобулинов.

Заключение. Подтверждена значимость ИГХ-исследования в диагностике плазмноклеточных новообразований. Выявлены маркеры, связанные с прогрессированием заболевания и резистентностью к химиотерапии у пациентов с МГНЗ и ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, иммуногистохимический маркер, прогноз

Для цитирования: Козич Ж.М., Мартинков В.Н., Жандаров М.Ю. и др. Значение иммуногистохимического исследования костного мозга у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями. Онкогематология 2023;18(2):53–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-53-59

Significance of bone marrow immunohistochemical analysis in patients with plasma cell neoplasms

Zh.M. Kozich¹, V.N. Martinkov¹, M. Yu. Zhandarov¹, Zh.N. Pugacheva¹, N.N. Klimkovich²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Build. 3, 3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Zhanna Mihaylovna Kozich jannakozi@rambler.ru

Background. The group of plasma cell neoplasms includes benign and malignant diseases. Sometimes there are difficulties in making a diagnosis. The study of the diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical (IHC) markers is of current interest.

Aim. To study the significance of IHC markers and histological features of the bone marrow in primary diagnosis in patients with multiple myeloma (MM) and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

Materials and methods. The study included 287 patients with plasma cell neoplasms: MGUS ($n = 148$), MM ($n = 139$). The observation period was 50 months. All patients have performed an aspiration biopsy and histological examination of the bone marrow with IHC analysis of CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ- and λ-chains expression.

Results. During the observation period the progression of MGUS to MM was recorded in 8.8 % ($n = 13$) of cases, the progression of MM was determined in 38.1 % ($n = 53$) of cases.

In patients with MGUS and MM the determined percentage of plasma cells at aspiration biopsy was somewhat lower than at histological examination ($p > 0.001$). Statistically significant differences were determined between the groups MGUS and MM by the type of infiltration ($p < 0.001$). With an increase in the percentage of bone marrow lesions by IHC (<20 % vs. 20–50 % and 20–50 % vs. >50 %), in our study interstitial and diffuse type of lesion with large accumulations was more common compared to the nodular type ($p = 0.001$).

The CD138⁺ expression (IHC) more than 10 % was associated with a decrease of progression-free survival in patients with MGUS.

In MM patients with an interstitial type of bone marrow infiltration and CD138⁺ over 10 % osteodestructive syndrome was detected by X-ray methods in 82.9 % of cases.

Determination of CD56⁺ and immunoglobulin light chains expression in patients with MM and MGUS indicated an unfavorable prognosis.

Resistance to chemotherapy or disease progression in MM patients most often occurred with a combination of IgG and immunoglobulin light chains secretion, with CD138⁺ plasma cells more than 50 % according to IHC, with a diffuse type of bone marrow lesion with accumulations of plasma cells. MGUS patients progressed more frequently with more than 20 % CD138⁺ plasma cells according to IHC, interstitial type and diffuse plasma cells accumulation type of bone marrow lesion, secretion of IgG or two immunoglobulins.

Conclusion. The significance of the IHC study in the diagnosis of plasma cell neoplasms was confirmed. Markers associated with the disease progression and chemotherapy resistance in patients with MGUS and MM were identified.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, immunohistochemical marker, prognosis

For citation: Kozich Zh.M., Martinkov V.N., Zhandarov M.Yu. et al. Significance of bone marrow immunohistochemical analysis in patients with plasma cell neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):53–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-53-59

Введение

Плазмоклеточные новообразования — заболевания с пролиферацией плазматических клеток (ПК), продуцирующих моноклональный парапротеин, в основе которых лежат сложные механизмы взаимодействия опухолевой среды и микроокружения [1]. В данной группе встречаются как доброкачественные, так и злокачественные заболевания, требующие назначения специфической терапии. Одним из основных представителей злокачественных плазмоклеточных новообразований является множественная миелома (ММ). При выявлении в костном мозге (КМ) >60 % ПК, наличии остеодеструктивного синдрома или других органных повреждений выставляется диагноз симптоматической ММ [2]. В большинстве случаев ММ предшествует доброкачественная стадия — моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ) или тлеющая миелома.

Моноклональная гаммапатия неуточненного значения встречается в 3–4 % случаев среди лиц старше 50 лет. Несмотря на то что ее относят к доброкачест-

венным состояниям, общий риск прогрессирования в ММ или другие опухоли кроветворения составляет около 1 % в год [3]. Диагноз МГНЗ основан на выявлении клональных ПК <10 % при аспирационной биопсии, наличии моноклонального М-белка менее 3 г/л в сыворотке крови и отсутствии клинических проявлений (поражения почек, анемического синдрома, очагов деструкции, гиперкальциемии) [4].

Промежуточной стадией между МГНЗ и ММ является тлеющая миелома, для которой характерны более высокие показатели опухолевой пролиферации при отсутствии признаков поражения органов-мишеней. Риск прогрессии тлеющей миеломы составляет уже до 10 % в год в течение первых 5 лет, 3 % в течение следующих 5 лет и 1 % в последующие 10 лет [5].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология данных заболеваний остается до конца не изученной. В основе развития и прогрессии плазмоклеточных новообразований лежат сложные механизмы, определяющими из которых считаются генетические факторы, иммунные процессы и состояние микроокружения КМ [6].

Часто бывает трудно отличить эти формы на первичном этапе обследования. Применение аспирационной биопсии КМ позволяет выявить клональные ПК, но полученные данные не отражают клеточность и структуру КМ. Использование в диагностике гистологического метода с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием позволит расширить наши знания в данном вопросе.

В настоящее время в литературе недостаточно работ, посвященных изучению гистологических особенностей КМ при плазмноклеточных новообразованиях. Изучение гистоморфологического субстрата опухоли при данных заболеваниях и поиск новых факторов риска прогрессии остаются одними из актуальных направлений в исследованиях.

Цель исследования – изучить гистологические особенности КМ и значимость ИГХ-маркеров при первичной диагностике у пациентов с ММ и МГНЗ.

Материалы и методы

В исследование были включены 287 первичных пациентов, проходивших обследование в период с 2018 по 2022 г. в Республиканском научно-практическом центре радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Республика Беларусь). Сформированы 2 группы исследования: пациенты с МГНЗ ($n = 148$) и ММ ($n = 139$). Пациентов с тлеющей миеломой не включали в исследование ввиду их относительно небольшого числа.

Диагнозы МГНЗ и ММ установлены согласно критериям, разработанным Международной рабочей группой по множественной миеломе (IMWG) в 2014 г. [7]. Медиана возраста пациентов с МГНЗ составила 62 (54; 67) года, пациентов с ММ – 64 (58; 70) года. Среди пациентов группы МГНЗ преобладали лица женского пола (62,8 %; $p = 0,002$).

Всем пациентам после подписания информированного согласия на участие в исследовании в первичном диагностическом комплексе выполнены аспирационная биопсия, биопсия крыла подвздошной кости с гистологическим и ИГХ-исследованием КМ, а также клинично-лабораторное обследование, включая гемограмму, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование.

На момент обследования и постановки диагноза все пациенты не имели острой инфекционной патологии.

Уровень интерлейкина 8 (IL-8) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов ИФА-БЕСТ (Россия).

Иммунофенотипическое исследование ПК КМ выполнено методом проточной цитометрии (двухлазерный проточный цитофлуориметр FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuest) с определением экспрессии CD138, CD117, CD33, CD20, CD56, CD45, CD19, CD38. Критерием позитивности считали

наличие экспрессии антигена на поверхности >20 % опухолевых клеток. Оценку интенсивности экспрессии антигенов проводили по параметру средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI), выраженной в условных единицах (у. е.).

ИГХ-исследование выполняли 3-шаговым авидин-биотин-пероксидазным методом в срезах с парафиновых блоков толщиной 5 мкм по стандартному протоколу на иммуногистостейнере Roche Ventana BenchMark Ultra (Швейцария) с применением системы детекции OptiView DAB IHC и с использованием моноклональных антител к CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ-, λ-цепям. Интенсивность экспрессии при ИГХ-исследовании иммунореактивного материала оценивали с помощью световой микроскопии. Для оценки степени ретикулинового фиброза стромы КМ применяли гистохимическое окрашивание с использованием импрегнации серебром по Гомори.

Визуализирующие методы исследования включали низкодозовую компьютерную томографию всего тела и диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию всего тела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением χ^2 -критерия. Для анализа корреляции между признаками использовали критерий Спирмена. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Клинично-лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Установлено, что в обеих группах пациентов моноклональный белок чаще всего был представлен секретацией иммуноглобулина класса G (IgG) (45,3 % при МГНЗ и 54,7 % при ММ) и легкими цепями иммуноглобулинов κ, λ (20,9 % при МГНЗ и 19,4 % при ММ). Сочетание 2 иммуноглобулинов выявлено в 10,1 % случаев у пациентов с МГНЗ и в 2,2 % случаев при ММ.

Несмотря на то что проточная цитометрия позволяет идентифицировать и отличить злокачественные ПК от реактивных состояний или В-клеточных лимфом с плазмцитозом, она не всегда отражает клеточность и структуру КМ. К недостаткам применения аспирационной биопсии с иммунофенотипированием как основного показателя можно отнести и тот факт, что при гистологическом исследовании мы часто получаем более высокий процент опухолевых клеток, что подтверждено в нашем исследовании ($p < 0,001$). Также выявлены статистически значимые различия по количеству CD138⁺-клеток в диапазоне до 20 % и более 50 % в зависимости от применяемого метода (иммунофенотипическое и ИГХ-исследование) (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах исследования, n (%)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in research groups, n (%)

Характеристика Characteristic	Моноклональ- ная гаммапатия неуточненного значения (n = 148) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (n = 148)	Множествен- ная миелома (n = 139) Multiple myeloma (n = 139)
Пол*: Gender*: мужской male женский female	55 (37,2) 93 (62,8)	68 (48,9) 71 (51,1)
Иммунохимический тип**: Immunochemical type**: IgG IgA IgM	67 (45,3) 12 (8,1) 17 (11,5)	76 (54,7) 24 (17,3) 2 (1,4)
Легкие цепи иммуногло- булинов (κ, λ) Light chains of immunoglobulins (κ, λ)	31 (20,9)	27 (19,4)
Несекретирующий Non-secreting	6 (4,0)	7 (5,0)
Сочетание 2 иммуноглобулинов Combination of two immunoglobulins	15 (10,1)	3 (2,2)
β2-микροглобулин >3 мг/л** β2-microglobulin >3 mg/L**	68 (46,6)	96 (69,6)
Стадия множественной миеломы по ISS: Stage of multiple myeloma by ISS: I II III		3 (2,2) 108 (77,7) 28 (20,1)

*Различия между группами статистически значимы (p < 0,05). **Различия между группами статистически значимы (p < 0,001).

Примечание. Ig – иммуноглобулин; ISS – Международная система стадирования.

*Differences between groups are statistically significant (p < 0.05).

**Differences between groups are statistically significant (p < 0.001).

Note. Ig – immunoglobulin; ISS – International Staging System.

Согласно полученным данным, у пациентов с МГНЗ и ММ определяемый процент ПК при гистологическом исследовании был значимо выше, чем при аспирационной биопсии (p < 0,001). Более 10 % ПК CD138⁺ в КМ по данным ИГХ-исследования выявлено в 38,9 % (n = 56) случаев МГНЗ.

По результатам гистологического исследования биоптатов КМ выявлено несколько типов поражения: присутствие единичных ПК CD138⁺, нодулярное, интерстициальное, диффузное с крупными скоплениями опухолевых ПК, ПК CD138⁺ с наличием лимфоидных узелков.

Установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по типу инфильтрации КМ (p < 0,001). В нашем исследовании для пациентов с ММ было более характерно интерстициальное и диффузное поражение КМ с наличием крупных скоплений опухолевых клеток. В 30,2 % случаев изменения сопровождались фиброзом. Среди пациентов с МГНЗ в большинстве случаев выявлены единичные CD138⁺-клетки или интерстициальный тип поражения КМ. Однако в 15,2 % случаев определялся диффузный тип поражения КМ с наличием крупных скоплений. Наименьшее время до прогрессии отмечено у пациентов с МГНЗ с интерстициальным типом инфильтрации КМ – в течение периода наблюдения констатирована прогрессия до симптоматической миеломы в среднем за 36,0 мес (95 % ДИ 29,8–42,1).

Наличие фиброза КМ обнаружено среди обследованных пациентов с МГНЗ в 9,6 % случаев, что значительно меньше, чем в группе ММ (p < 0,001). Фибротические изменения чаще встречались у пациентов с МГНЗ с уровнем клональных ПК в КМ >20 % по данным ИГХ-исследования (p = 0,015). Присутствие ПК CD138⁺ и единичных лимфоидных узелков обнаружено преимущественно у пациентов с МГНЗ с секрецией IgM.

С увеличением процента поражения КМ у пациентов с ММ в нашем исследовании чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями типы инфильтрации по сравнению с другими типами (p = 0,001).

Анализ данных обследования пациентов с ММ показал, что среди пациентов с интерстициальным типом инфильтрации КМ и экспрессией CD138⁺ >10 % в 82,9 % случаев рентгенологическими методами диагностики обнаружены множественные поражения костей скелета. Однако у пациентов с ММ с последующим прогрессированием заболевания при первичной диагностике выявлено диффузное поражение КМ с наличием крупных скоплений (6/9). При обследовании пациентов с МГНЗ поражение костей скелета было представлено участками диффузной инфильтрации КМ (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии), без очагового поражения. По данным ИГХ-исследования в этой группе выявлен интерстициальный или диффузный с крупными скоплениями тип инфильтрации.

При проведении анализа экспрессии CD56, CD34, κ- и λ-цепей по данным ИГХ-исследования установлено, что в группах наиболее часто встречались пациенты с положительной экспрессией CD56 и преобладанием легких цепей κ (p < 0,0001). Наличие высокой экспрессии CD56 с отсутствием λ-цепей при ММ

Таблица 2. Сравнение уровня CD138⁺-клеток при ИФТ- и ИГХ-исследованиях, n (%)Table 2. Comparison of CD138⁺ cells level by FC and IHC, n (%)

Количество CD138 ⁺ -клеток, % Number of CD138 ⁺ cells, %	МГНЗ (n = 148) MGUS (n = 148)		ММ (n = 139) MM (n = 139)	
	ИФТ FC	ИГХ* IHC*	ИФТ FC	ИГХ* IHC*
<10	148 (100)	88 (61,1)	49 (35,3)	6 (4,3)
10–20	–	34 (23,6)	30 (21,6)	9 (6,5)
20–50	–	21 (14,6)	41 (29,5)	43 (30,9)
>50	–	1 (0,7)	19 (13,7)	81 (58,3)

*Различия в распределении CD138⁺-клеток при ИФТ- и ИГХ-исследованиях статистически значимы в группах МГНЗ ($p < 0,001$) и ММ ($p < 0,001$).

Примечание. ИФТ – иммунофенотипический; ИГХ – иммуногистохимический; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ – множественная миелома.

*Differences in the distribution of CD138⁺ cells by FC and IHC are statistically significant in the MGUS group ($p < 0.001$) and in the MM group ($p < 0.001$).

Note. FC – flow cytometry; IHC – immunohistochemistry; MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM – multiple myeloma.

явилось неблагоприятным фактором, влияющим на выживаемость. Значимое превышение экспрессии CD56 выявлено также у пациентов с МГНЗ, у которых зафиксировано прогрессирование до симптоматической ММ.

При анализе уровней экспрессии изучаемых ИГХ-маркеров при ММ в зависимости от величины опухолевого поражения (<10–>50 %) было отмечено увеличение экспрессии CD56 ($p = 0,022$) и κ-цепей ($p = 0,04$), что может отражать степень злокачественности с ростом процента опухолевого повреждения. В то же время экспрессия легких цепей (κ или λ) чаще встречалась при небольшом поражении КМ (<10–20 %) ($p < 0,0001$).

При ИГХ-исследовании препаратов КМ в общей группе из 138 пациентов с ММ чаще (53 %) обнаруживались случаи с преобладанием κ-цепей. Однако в подгруппе пациентов с превышением уровня β2-микроглобулина >3 мг/л ($n = 96$) чаще определялись случаи с преобладанием λ-цепей по данным ИГХ-исследования – у 39 (40,6 %) из 96 пациентов. У пациентов с уровнем β2-микроглобулина <3 мг/л ($n = 42$) секреция легких цепей λ при ИГХ-исследовании определена значимо реже – у 9 (21,4 %) из 42 пациентов ($p < 0,029$).

При анализе уровней CD34 на эндотелии и сывороточного IL-8 у пациентов 2 групп обнаружено значимое превышение экспрессии CD34 у пациентов с ММ (97,7 %) и у пациентов с МГНЗ (74,8 %). Уровень IL-8 был значимо выше у пациентов с МГНЗ по сравнению с пациентами с ММ ($p < 0,05$). Полученные данные еще раз подтверждают наличие злокачественного клона на раннем этапе распространения опухоли.

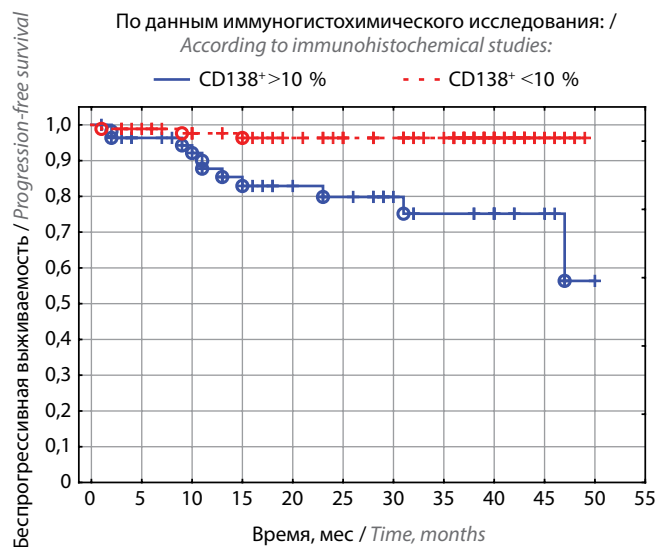
Прогрессия среди пациентов с МГНЗ обнаруживалась чаще с увеличением процентного поражения КМ по данным ИГХ-исследования ($p < 0,001$). Фактором, влияющим на беспрогрессивную выживаемость

пациентов с МГНЗ, явилось обнаружение >10 % CD138⁺ при ИГХ-исследовании (см. рисунок).

При анализе данных пациентов с ММ заболевание чаще (77,7 %) было диагностировано во II стадии по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS).

Медиана выживаемости пациентов с ММ III стадии по ISS составила 23 мес (95 % ДИ 5,0–25,0), II стадии – 41 мес (95 % ДИ 37,0–45,0). Более высокая степень инфильтрации КМ (>50 %) встречалась у пациентов с III стадией ММ (78,6 %).

У пациентов с ММ с инфильтрацией КМ >20 % по данным ИГХ-исследования в клинической картине



Зависимость беспрогрессивной выживаемости от величины опухолевого клона у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения

The dependence of the progression-free survival on tumor clone size in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance

встречалось сочетание всех CRAB-критериев ($p = 0,043$). Также для данной группы пациентов было характерно превышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина >3 мг/л ($p = 0,003$) и уровня М-протеина >15 г/л ($p = 0,009$).

За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 8,8 % ($n = 13$), прогрессия ММ – в 38,1 % ($n = 53$) случаев. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе МГНЗ не достигнута, в группе ММ составила 38,0 мес (95 % ДИ 29,3–46,7). Средний период наблюдения в группе МГНЗ составил 45,8 мес (95 % ДИ 43,8–47,9), в группе ММ – 32,7 мес (95 % ДИ 29,1–36,3).

В группе пациентов с ММ с последующим прогрессированием заболевания на первичном этапе диагностики чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями CD138⁺-клеток типы поражения КМ и наличие разной степени фиброза.

Обсуждение

В последние десятилетия достигнут значимый прогресс в диагностике и лечении плазмоклеточных новообразований. Аспирационная биопсия КМ остается неоспоримым диагностическим методом при выявлении опухолевого клона ПК. Оценка процента опухолевых ПК является важным критерием для постановки диагноза плазмоклеточной опухоли. Однако аспирационная биопсия не отражает структуру инфильтрации КМ опухолевыми клетками [2].

Многие исследовательские группы изучают возможность использования в повседневной практике гематолога гистологического исследования с ИГХ-анализом для более точной оценки клеточности КМ, объема инфильтрации опухолевыми ПК, степени фиброза, а также состояния гемопоэтической ткани и костномозгового микроокружения [8].

В нашей работе при гистологическом исследовании КМ пациентов с МГНЗ выявлено значимое превышение уровня клональных ПК в сравнении с аспирационной биопсией, что свидетельствует о важности этого способа исследования в спорных случаях, когда решается вопрос о проведении специфической терапии. При выявлении >10 % CD138⁺ в КМ по данным ИГХ-исследования у пациентов с МГНЗ их можно отнести к группе высокого риска с необходимостью более частого наблюдения в целях исключения прогрессии, что соответствует критериям IMWG [7].

Сведения о прогностическом значении уровня экспрессии CD56 у пациентов с ММ носят противоречивый характер. По данным некоторых источников, пациенты с ММ с CD56⁺ имеют более благоприятный прогноз [9], однако в исследовании S. Khallaf и соавт. присутствие данного маркера на ПК было связано с неблагоприятным прогнозом и низкой беспрогрессивной выживаемостью [10]. При исследовании ИГХ-маркеров на опухолевых ПК в нашем исследовании выявлено значимое превышение CD56⁺ у пациентов

с МГНЗ с последующей прогрессией. У пациентов с ММ с CD56⁺, особенно в сочетании с κ -цепью иммуноглобулина, отмечена более низкая беспрогрессивная выживаемость. Это дает возможность предположить, что высокая экспрессия CD56⁺ на ПК при ММ и МГНЗ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

По данным литературы, выявление высоких уровней легких цепей иммуноглобулинов, а также аномального соотношения κ - и λ -цепей является индикатором опухолевого процесса при дифференциальной диагностике заболеваний с плазмоклеточной инфильтрацией. Экспрессия легких цепей иммуноглобулинов при ИГХ-исследовании коррелирует с содержанием легких цепей в сыворотке крови и может служить независимым негативным прогностическим фактором у пациентов с тлеющей миеломой и симптоматической ММ [11].

У пациентов с ММ повышенное содержание $\beta 2$ -микроглобулина было связано с более частым определением легких цепей (λ) при ИГХ-исследовании, что подтверждает опухолевую природу ПК.

Являясь злокачественной опухолью системы кровотока, ММ ведет себя как классическая солидная опухоль с характерным повышением неоваскуляризации КМ [12]. Оценить васкуляризацию КМ можно путем определения экспрессии CD34 эндотелия [13]. В нашем исследовании при анализе CD34 его повышенная экспрессия выявлена уже на стадии МГНЗ (74,8 %), что подтверждает присутствие опухолевого субстрата у данных пациентов и позволяет отнести их к группе высокого риска.

Заключение

В ходе выполнения нашей работы всем пациентам с ММ и МГНЗ выполнены аспирационная биопсия КМ и биопсия крыла подвздошной кости с ИГХ-исследованием в целях более точной оценки объема поражения КМ опухолевыми ПК. Мы показали, что при использовании данных гистологического исследования КМ с ИГХ-анализом уже на стадии МГНЗ можно выявлять пациентов с повышенным риском прогрессии. Отмечен более высокий риск прогрессии для пациентов с МГНЗ с секрецией IgG, интерстициальным или диффузным со скоплениями типом инфильтрации КМ и наличием >20 % клональных ПК по данным ИГХ-исследования. Наличие высокой экспрессии CD56 и легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ММ и МГНЗ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Кроме этого, высокая экспрессия CD34 по данным ИГХ-исследования у пациентов с МГНЗ подтверждает опухолевую природу заболевания.

На основании проведенного исследования подтверждена диагностическая и прогностическая значимость гистологического исследования с ИГХ-анализом у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями. Полученные данные могут способствовать разработке новых стратегий и подходов к ведению и терапии таких пациентов.

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

1. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. Eds.: M.A. Dimopoulos, T. Facon, E. Terpos. Cham: Springer International Publishing, 2018. 245 p. DOI: 10.1007/978-3-319-25586-6
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(5):548–67. DOI: 10.1002/ajh.25791
3. Khouri J., Samaras C., Valent J. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a primary care guide. *Cleve Clin J Med* 2019;86(1):39–46. DOI: 10.3949/ccjm.86a.17133
4. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*. New York, NY: Springer New York. 2013. Pp. 751–85. DOI: 10.1007/978-1-4614-3764-2_38
5. Rajkumar S.V., Larson D., Kyle R.A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365(5):474–5. DOI: 10.1056/NEJMc1106428
6. Giannakoulas N., Ntanasis-Stathopoulos I., Terpos E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4462. DOI: 10.3390/ijms22094462
7. Chng W.J., Dispenzieri A., Chim C.S. et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(2): 269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247
8. Szczepaniak A., Kaźmierczak M., Komarnicki M. et al. The prognostic significance of bone marrow histological evaluation in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol Pol* 2021;52(5):493–503. DOI: 10.5603/AHP.2021.0088
9. Li L., Li X., Shang A. et al. Prognostic significance of CD56 antigen in newly diagnosed multiple myeloma: a real-world retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(40):e30988. DOI: 10.1097/MD.00000000000030988
10. Khallaf S., Yousof E., Ahmed E. et al. Prognostic value of CD56 expression in multiple myeloma. *Res Oncol* 2020;1–5. DOI: 10.21608/resoncol.2020.24758.1091
11. Kyrtsolis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137(3):240–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x
12. Goubran H.A., Kotb R.R., Stakiw J. et al. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth Metastasis* 2014;7:9–18. DOI: 10.4137/CGM.S11285
13. Kimlinger T., Kline M., Kumar S. et al. Differential expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in multiple myeloma. *Haematologica* 2006;91(8):1033–40. DOI: 10.1038/onc.2014.403

Вклад авторов

Ж.М. Козич: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Н. Мартинков: анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева: получение данных для анализа;

Н.Н. Климкович: написание текста статьи, редактирование рукописи.

Authors' contributions

Zh.M. Kozich: research design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing;

V.N. Martinkov: data analysis, article writing;

M.Yu. Zhandarov, Zh.N. Pugacheva: obtaining data for analysis;

N.N. Klimkovich: article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.М. Козич / Zh.M. Kozich: <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

В.Н. Мартинков / V.N. Martinkov: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Ж.Н. Пугачева / Zh.N. Pugacheva: <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках задания инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета 2020–2022 гг. № 20201790 «Разработать метод диагностики остеодеструктивного синдрома при множественной миеломе».

Funding. Work performed under the order of the innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee 2020–2022 No. 20201790 “To develop a diagnosis method for osteodestructive syndrome in multiple myeloma”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Протокол № 1 от 09.01.2019.

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 Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology. Protocol No. 1 dated 09.01.2019.

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

Статья поступила: 01.02.2023. **Принята к публикации:** 16.03.2023.

Article submitted: 01.02.2023. **Accepted for publication:** 16.03.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67



Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса

П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина

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

Контакты: Полина Игоревна Васильченкова myatnikovap@mail.ru

Аутоиммунная гемолитическая анемия – редкое заболевание, характеризующееся появлением антиэритроцитарных аутоантител и последующим разрушением эритроцитов клетками иммунной системы. Механизмы разрушения эритроцитов, нагруженных аутоантителами, достаточно хорошо изучены, однако инициальные механизмы, запускающие продукцию антител к антигенам собственных эритроцитов, остаются неясными. В патогенезе аутоиммунной гемолитической анемии важная роль отводится нарушению иммунологической толерантности, в которой ключевую роль играют Т-лимфоциты. Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных аутоиммунной гемолитической анемией методом проточной цитометрии может предоставить ценную информацию для изучения патогенеза данного заболевания и разработки новых подходов к его лечению.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовая агглютининовая болезнь, аутоантитела, гемолиз, Т-хелперы, Т-киллеры, регуляторные Т-клетки, проточная цитометрия, ритуксимаб

Для цитирования: Васильченкова П.И., Гальцева И.В., Лукина Е.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса. Онкогематология 2023;18(2):60–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67

Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue

P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina

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

Contacts: Polina Igorevna Vasilchenkova myatnikovap@mail.ru

Autoimmune hemolytic anemia is a rare disease characterized by the appearance of anti-erythrocyte autoantibodies and subsequent destruction of red blood cells by cells of the immune system. The destruction mechanisms of erythrocytes loaded with autoantibodies are well studied; however, the initial mechanisms that trigger the production of antibodies to own erythrocytes antigens remain unclear. In the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia, an important role is played by impaired immunological tolerance, in which T-lymphocytes play a key role. The study of T-lymphocytes subpopulation in patients with autoimmune hemolytic anemia by flow cytometry can provide valuable information for studying the disease pathogenesis and developing new approaches to its treatment.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease, autoantibodies, hemolysis, T-helpers, T-killers, regulatory T-cells, flow cytometry, rituximab

For citation: Vasilchenkova P. I., Galtseva I.V., Lukina E.A. Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):60–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67

Термином «аутоиммунитет» принято называть дисфункцию иммунной системы, заключающуюся в нарушении толерантности к собственным антигенам, что приводит к разрушению клеток организма. В гематологии основными аутоиммунными заболеваниями являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), при которой образование аутоантител происходит к поверхностным структурам эритроцитов,

и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, характеризующаяся выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитам [1]. Встречаются случаи сочетания АИГА с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (синдром Фишера–Эванса).

Аутоиммунная гемолитическая анемия относится к редким патологиям, заболеваемость в общей популяции

составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения [2]. Это значительно затрудняет изучение патогенеза заболевания и разработку современной, патогенетически обоснованной терапии. АИГА встречается в любой возрастной группе, однако установлено, что заболеваемость растет с увеличением возраста [3].

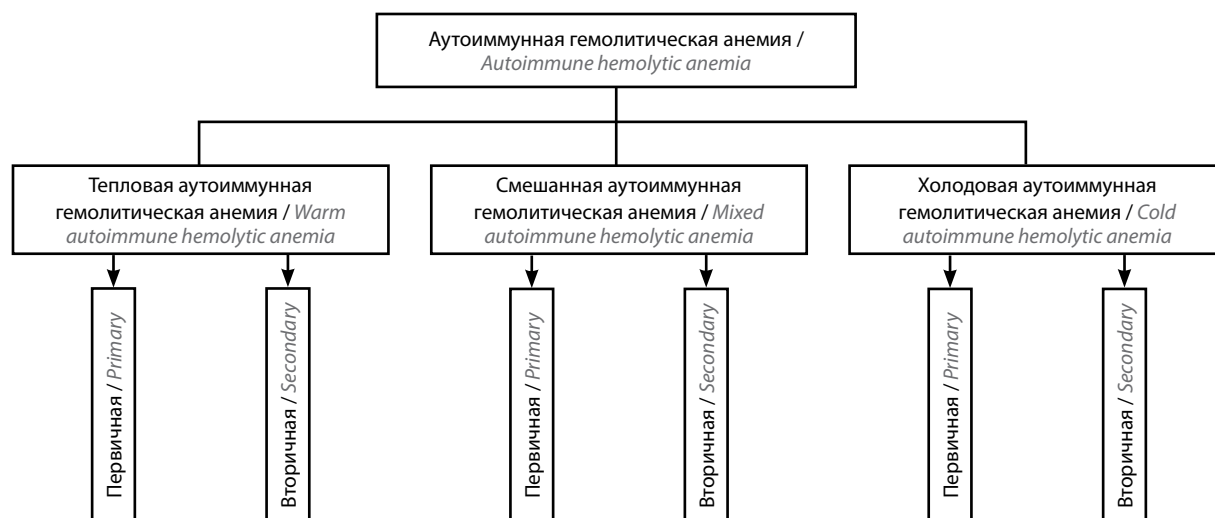
По современной концепции, развитие аутоиммунных заболеваний является результатом сложного взаимодействия факторов генетической предрасположенности и окружающей среды. При АИГА, как и при других аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, рассеянном склерозе и др.), обнаружена связь с наследственными факторами, в частности с локусами HLA-B8 и BW6 комплекса HLA, который локализуется на коротком плече хромосомы 6 человека [4].

Q.A. Hill и соавт. проанализировали работы с 2006 по 2015 г., посвященные клиническим аспектам АИГА. Результаты показали, что отсутствуют международные стандарты определения понятия и диагностических критериев АИГА, нет классификации АИГА и не разработано общепринятых критериев оценки ответа на терапию [5].

В зависимости от класса аутоантител и температуры их действия АИГА подразделяют на тепловую (т-АИГА), холододовую (х-АИГА) и смешанную формы заболевания (см. рисунок) [6]. В каждой группе выделяют первичную, или идиопатическую, и вторичную АИГА, которая манифестирует на фоне других заболеваний. Вторичная т-АИГА может наблюдаться при различных гематологических заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, лимфоме Ходжкина, миелодиспластическом синдроме и др.), солидных опухолях (тимоме, дермоидной кисте яичника и др.), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите, эозинофильном фасциите и др.), первичных иммунодефицитах, вирусных и бактери-

альных инфекциях (вирусе гепатита В, вирусе иммунодефицита человека, туберкулезе и др.), развиваться как осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, трансплантации печени или почек, а также может быть индуцирована приемом различных лекарственных препаратов [7, 8]. Как правило, х-АИГА ассоциируется с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями или системными заболеваниями соединительной ткани, острыми или хроническими инфекциями [9]. Отдельно выделяют пароксизмальную холододовую гемоглобинурию (синдром Доната–Ландштейнера), которая чаще всего рассматривается как острое, преходящее осложнение во время или после вирусной инфекции у детей в возрасте младше 5 лет и проявляется бледностью, ознобом, миалгией и гемоглобинурией [10].

Антитела при т-АИГА в основном представлены иммуноглобулинами (Ig) класса G, реже (около 15–20 %) – IgA и совсем редко – IgM; при х-АИГА более 90 % антител относятся к IgM [9]. Класс Ig определяет патогенез гемолиза, его клинические проявления и терапевтические подходы [9, 11]. IgG – мономер, т.е. содержит 2 тяжелых и 2 легких цепи, является слабым активатором системы комплемента. При т-АИГА разрушение эритроцитов в основном происходит Fc-опосредованным фагоцитозом и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью (АЗКЦТ) [12]. АЗКЦТ реализуется благодаря экспрессии на мембране активированных лимфоцитов рецепторов к Fc-фрагменту IgG [12]. АЗКЦТ могут осуществлять активированные макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры [9]. Эритроциты в комплексе с Ig также способны связывать C1-компонент и активировать классический путь системы комплемента [11]. Таким образом, гемолиз при т-АИГА внутриклеточный, происходит в селезенке путем фагоцитоза и АЗКЦТ макрофагальной системой (системой мононуклеарных



Классификация аутоиммунной гемолитической анемии
Classification of autoimmune hemolytic anemia

фагоцитов) и в печени вследствие фагоцитоза, инициированного рецепторами комплемента [12].

При х-АИГА аутоантитела, как правило, представлены IgM и являются мощными активаторами классического пути системы комплемента, что приводит преимущественно к внутриклеточному гемолизу, опосредованному макрофагальной системой и происходящему главным образом в печени. Иногда при тяжелых обострениях может происходить внутрисосудистый гемолиз за счет активации терминальных компонентов комплемента и образования мембраноатакующего комплекса, о чем свидетельствует гемоглобинурия у больных [13, 14].

Таким образом, механизмы разрушения эритроцитов, нагруженных аутоантителами, достаточно хорошо изучены, однако инициальные механизмы, запускающие продукцию антител к антигенам собственных эритроцитов, остаются неясными [15].

Центральное место в инициации, регуляции и поддержании иммунного ответа занимают CD4⁺-Т-хелперы, в популяции которых выделяют 3 основных субпопуляции: Т-хелперы 1-го типа – стимуляторы клеточного иммунного ответа, Т-хелперы 2-го типа – стимуляторы гуморального ответа, Т-хелперы 17-го типа, которым отводится фундаментальная роль в патогенезе широкого спектра аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГА [9]. В исследовании, проведенном на мышинных моделях, показано, что повышение количества Т-хелперов 17-го типа и концентрации продукта их секреции – интерлейкина (ИЛ) 17 – коррелирует с активностью гемолиза при АИГА, усиливая адаптивные гуморальные реакции [16]. Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. Уже известно, что Т-хелперы 17-го типа играют значимую роль в ожирении, аллергических реакциях, а также в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, таких как псориаз, системная красная волчанка. В ревматологии проведены исследования по применению препаратов, направленных на ингибицию ИЛ-17, результаты которых показали высокую эффективность и безопасность в лечении псориаза, ревматоидного артрита [17]. Возможно, со временем это направление будет рассматриваться как новый подход к лечению больных АИГА.

Не так давно из популяции CD4⁺-Т-хелперов была выделена отдельная субпопуляция Т-хелперов 9-го типа, секретирующая ИЛ-9 и ИЛ-10 и отличающаяся от Т-хелперов 1, 2 и 17-го типов наличием транскрипционного фактора PU.1, который экспрессируется в больших количествах, чем в Т-хелперах 2-го типа, и влияет на дифференцировку Т-хелперов 9-го и 17-го типов [18]. В настоящее время установлено, что Т-хелперы 9-го типа играют ключевую роль в развитии иммуноопосредованных состояний, включая аллергические заболевания дыхательных путей, аутоиммунные и воспалительные заболевания кишечника, а также при он-

кологических заболеваниях [19]. Предполагают, что функции Т-хелперов 9-го типа зависят от микроокружения и цитокинов, которые присутствуют в месте воспаления [20].

Т-хелперы 22-го типа – еще одна не так давно открытая субпопуляция лимфоцитов. Эти клетки экспрессируют рецепторы хемокинов CCR4, CCR6 и CCR10 и продуцируют ИЛ-22, но в отличие от других Т-хелперов не синтезируют цитокин ИЛ-17 и интерферон γ [21]. Повышение уровня ИЛ-22 наблюдается при широком спектре заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз, атопический дерматит. Таким образом, Т-хелперы 22-го типа, по-видимому, играют значимую и сложную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний [22].

Т-хелперы фолликулярные принимают активное участие в контроле дифференцировки В-клеток в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов. Эти клетки стимулируют переключение изотипов Ig, созревание аффинитета антител, образование В-клеток памяти и длительно живущих плазмочитов [23]. Т-хелперы фолликулярные имеют на своей поверхности хемокиновый рецептор CXCR5, который определяет местоположение этих клеток в фолликулах [24]. Продуцируемый ИЛ-21 позволяет стимулировать не только дифференцировку В-клеток, но и созревание новых Т-хелперов фолликулярных [23].

Предполагают, что помимо Т-хелперов немаловажную роль в развитии аутоиммунных процессов играют цитотоксические CD8⁺-Т-лимфоциты (Т-киллеры), основными функциями которых являются распознавание и уничтожение аномальных или инфицированных клеток [25]. В недавних исследованиях выявлена способность CD8⁺-Т-лимфоцитов функционировать как Т-хелперы фолликулярные в зародышевом центре при различных инфекционных процессах. Однако сохраняется ли эта способность у CD8⁺-Т-лимфоцитов при аутоиммунных процессах и вносит ли она вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, не установлено. Было показано, что истощение CD8⁺-Т-клеток смягчает течение аутоиммунного процесса у мышей с дефицитом ИЛ-2 [26].

До сих пор остается неясным, что является причиной нарушения иммунологической толерантности и впоследствии приводит к развитию аутоиммунных заболеваний [25]. Известно, что важной функцией регуляторных Т-клеток (Treg) является контроль иммунологической толерантности путем подавления активности аутореактивных Т-лимфоцитов, циркулирующих на периферии. Некоторые авторы связывают патогенез аутоиммунных расстройств с недостаточностью Treg. В исследованиях на животных было показано, что Treg способны подавлять аутоиммунные процессы и контролировать общее количество лимфоцитов в организме. Логично предположить, что дальнейшее изучение онтогенеза, фенотипа и супрессорной функции Treg позволит определить роль этих клеток в патогенезе

аутоиммунных заболеваний [27]. Так, результаты изучения гена *CTLA-4* (поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов) у больных с первичными или вторичными аутоиммунными цитопениями (20 пациентов с первичной АИГА, 30 – с вторичной АИГА, 60 – с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой) показали, что этот ген кодирует белок, который передает ингибирующий сигнал Т-клеткам и участвует в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [28]. Установлено, что продукция лимфотоксина α (LT- α) у больных АИГА достоверно превышает таковую у здоровых лиц (41 % против 13 %). LT- α , также известный как фактор некроза опухоли β , участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток и играет важную роль в регуляции врожденного иммунитета и иммунном надзоре. Таким образом, полиморфизм генов *CTLA-4* и *LT- α* может являться фактором риска развития первичной или вторичной АИГА [29].

При проведении дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний важную роль играет молекулярно-генетический анализ, выявляющий клональные реаранжировки генов тяжелой и легких цепей Ig и генов Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции – амплификации с последующим фрагментным анализом [30]. Выявление клональной экспансии Т-лимфоцитов описано при различных неопухолевых состояниях, в том числе при аутоиммунных процессах [30–32].

Согласно результатам исследования, проведенного в НИИЦ гематологии, Т-клеточная клональность в периферической крови определялась у значительной части больных АИГА на протяжении 10–15 лет и не зависела от пола, возраста, концентрации гемоглобина, периодов ремиссии и обострения заболевания. Из исследованных 33 больных АИГА Т-клеточная клональность по генам *TCRG* была выявлена у 16 (48,5 %) больных, по генам *TCRB* – у 15 (45,5 %), что статистически значимо в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Однако корреляции наличия клональности с тяжестью течения, длительностью заболевания и концентрацией гемоглобина не выявлено [33].

В 2020 г. были опубликованы результаты исследований по определению клональности по реаранжировкам генов *IGH/TCR* у пациентов с АИГА и синдромом Фишера–Эванса. В исследование были включены 44 больных. Клональная перестройка генов *IGH/TCR* обнаружена у 34 % (15/44), включая 18,18 % (8/44) больных с реаранжировкой гена *Ig* и 16 % (7/44) больных с реаранжировкой генов TCR. Анализ клинических данных показал, что больные с В- и Т-клеточной клональностью имеют значительно более низкие концентрацию гемоглобина ($64,3 \pm 5,7$ г/л) и количество эритроцитов ($1,8 \pm 0,2$ млн/мкл), чем больные без реаранжировки генов *IGH/TCR* ($84,1 \pm 4,4$ г/л и $2,5 \pm 0,2$ млн/мкл соответственно). Значимого различия в уровне фракций билирубина, активности лактатдегидрогеназы, уровне гаптоглобина между группами не получено.

Таким образом, одновременное выявление В- и Т-клеточной клональности нередко у пациентов с АИГА и синдромом Фишера–Эванса. Пациенты с перестройкой генов *IGH/TCR* отличаются более тяжелым течением гемолиза и требуют более длительного лечения до достижения ремиссии по сравнению с пациентами без реаранжировки вышеуказанных генов. Эти больные нуждаются в тщательном мониторинге после достижения ремиссии [30].

Тепловая АИГА составляет от 60 до 65 % всех случаев аутоиммунного гемолиза [3]. Клинические проявления при всех формах АИГА связаны с анемическим синдромом. Диагноз т-АИГА основывается на выявлении аутоантител на поверхности эритроцитов с помощью моно- или полиспецифического прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) или прямой пробы Кумбса [34]. ПАГТ используют для определения природы гемолитической анемии (иммуно-/неиммунозависимые) [35], положительный результат указывает на наличие Ig классов G, M, A или компонентов комплемента (обычно C3d) на поверхности эритроцитов [3]. Анализ образцов крови больных анемией, получавших лечение и/или проходивших обследование в течение 3 лет (2013–2016 гг.), позволил Н.В. Миневой и соавт. заключить, что положительный результат ПАГТ не является специфическим для гемолиза. Признаки гемолиза наблюдались лишь у 53,2 % больных с положительным результатом ПАГТ и только у больных АИГА и пароксизмальной ночной гемоглобинурией – в 100 % случаев [35]. Положительный результат ПАГТ может встречаться при широком спектре состояний, таких как заболевания печени, хронические инфекции, злокачественные новообразования, системная красная волчанка, болезни почек, а также после внутривенного введения человеческого Ig или анти-тимоцитарного глобулина [3]. У 3–11 % больных т-АИГА был обнаружен отрицательный результат антиглобулинового теста [3], что может быть связано с низкой сенсибилизацией IgG коммерчески доступным ПАГТ, низкой афинностью IgG, сенсибилизацией эритроцитов IgA или, реже, мономерным IgM без активации системы комплемента и, таким образом, не обнаруживается коммерческим антиглобулиновым тестом, содержащим анти-IgG и анти-C3 [15].

При всех видах АИГА клинические проявления схожи, но различаются степенью тяжести анемии и гемолиза. Общие симптомы, такие как слабость, вялость, повышенная утомляемость, тахикардия, обусловлены анемическим синдромом. При физикальном обследовании выявляются бледность, желтушность кожи и слизистых оболочек, спленомегалия различной степени [3].

Терапия. При т-АИГА большинству больных требуется специфическое лечение, однако у части больных с легкой бессимптомной формой заболевания применяется тактика «наблюдай и жди» [36]. В течение многих лет 1-й линией терапии являлись глюкокортикостероиды (ГКС), обычно преднизолон в начальной дозе

1 мг/кг/сут, основной механизм лечебного действия которых связан с подавлением функциональной активности макрофагов и, как следствие, с прекращением фагоцитоза нагруженных аутоантителами эритроцитов [11].

На фоне стандартного лечения ГКС частота ремиссий составляла 80 %, из них 60 % утрачивают ответ на терапию при уменьшении дозы препарата или его постепенной отмене [36]. Длительная терапия ГКС используется для лечения больных с рецидивирующим течением заболевания, что влечет за собой развитие тяжелых осложнений, таких как бактериальные и грибковые инфекции, сахарный диабет, остеопороз и др. [36].

Имеются единичные сообщения о возможности проведения больным с аутоиммунным гемолизом пульс-терапии метилпреднизолоном. По результатам исследования, проведенного в НМИЦ гематологии и включившего 28 больных в возрасте от 18 до 72 лет, многократные пульсовые 3-дневные введения метилпреднизолона значительно увеличивали частоту ремиссий и уменьшали риск развития осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии [37].

Н. Virgens и соавт. провели многоцентровое исследование с участием 64 больных т-АИГА. Больные были разделены на группы: в 1-й группе проводилась монотерапия преднизолоном, во 2-й – лечение комбинацией преднизолона с ритуксимабом (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 1 мес) [38]. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к поверхностному антигену В-лимфоцитов – CD20. Связывание ритуксимаба с CD20 запускает иммунные реакции (комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую цитотоксичность и апоптоз), приводящие в конечном итоге к лизису зрелых CD20⁺-В-клеток и, соответственно, к истощению пула В-лимфоцитов/плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела против собственных эритроцитов [39]. Через 12 мес ответ на сочетанную терапию был значительно выше, чем при назначении ГКС в монорежиме: 75 % против 36 % ($p = 0,003$). Статистически значимых различий в количестве побочных реакций не выявлено [38].

М. Michel и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали безопасность и эффективность ритуксимаба у больных т-АИГА, получавших преднизолон менее 6 нед. В исследование были включены 32 больных (средний возраст 71 ± 16 лет). На момент включения в исследование всем больным была назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней и проводилась терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг 2 раза или плацебо с интервалом 14 дней. Эффект оценивался через 1 год от начала терапии. В группе пациентов, получивших преднизолон + ритуксимаб, полная ремиссия была достигнута у 11 больных, частичная – у 1. В груп-

пе преднизолон + плацебо полной ремиссии удалось достичь у 5 больных. За время наблюдения были зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения у 8 больных: у 6 пациентов группы преднизолон + плацебо, у 2 пациентов группы преднизолон + ритуксимаб. Через 2 года умерли 6 больных группы преднизолон + плацебо, при терапии преднизолоном + ритуксимабом летальные исходы не зарегистрированы. Таким образом, ритуксимаб в сочетании с преднизолоном может быть эффективной и безопасной схемой лечения 1-й линии у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [40].

В НМИЦ гематологии разработан протокол и накоплен опыт лечения ритуксимабом больных АИГА с резистентностью. После 2 стандартных введений ритуксимаба (375 мг/м² 1 раз в неделю) дальнейший алгоритм лечения базируется на результатах определения количества В-лимфоцитов (CD20⁺, CD19⁺, CD22⁺): при наличии в периферической крови больных <1 % В-лимфоцитов введение ритуксимаба прекращали. Было показано, что уже после первого введения препарата резко снижается количество CD20⁺- и CD19⁺-В-лимфоцитов в периферической крови до 0–4 % [37].

В качестве терапии 2-й линии длительное время в России использовали спленэктомию [41]. Стойкого ответа после проведения спленэктомии удавалось достичь у 70 % больных т-АИГА [3]. В случае экономических ограничений к назначению ритуксимаба этот метод остается достаточно эффективным [42]. Необходимо помнить о возможных тромботических и инфекционных осложнениях, которые могут возникать после спленэктомии.

Однако, согласно международным критериям [3, 43], использование ритуксимаба в качестве 2-й линии терапии более предпочтительно. Ряд публикаций посвящен оценке эффективности и переносимости ритуксимаба у больных с резистентными формами АИГА. Согласно метаанализу, проведенному в 2014 г., среди 154 больных с резистентной формой т-АИГА на фоне терапии ритуксимабом стойкая ремиссия была достигнута в 79 % случаев [44].

В экстренных случаях показано назначение внутривенного Ig. Данные клинических исследований показывают, что у 40 % больных отмечается ответ на инфузии Ig 0,4–0,5 г/кг/сут в течение 5 дней. Однако у большинства больных эффект сохраняется не более 3 нед, в связи с чем Ig не могут быть рекомендованы как монотерапия [45]. Возможно использование Ig для купирования тяжелых инфекционных процессов [37].

В литературе значительное внимание уделяется разработке и использованию оценке эффективности новых лекарственных средств при т-АИГА, таких как обинутумаб (анти-CD20-моноклональное антитело), сиролimus (ингибитор киназы мишени рапамицина млекопитающих), бортезомиб (ингибитор протеасом), фостаматиниб (ингибитор киназы Syk), ингибиторы

неонатального Fc-рецептора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы компонентов комплемента [36]. Однако все эти препараты находятся на разных этапах клинических исследований.

Холодовая АИГА (холодовая агглютининовая болезнь) — клональное лимфопролиферативное заболевание, которое составляет 13–15 % всех АИГА с распространенностью в Скандинавии (около 16 случаев на миллион жителей) и заболеваемостью 1 случай на миллион жителей в год [13, 46]. Поликлональные холодовые антитела часто встречаются в сыворотке крови здоровых лиц. При х-АИГА моноклональные антитела присутствуют в более высоких титрах и имеют высокую тепловую амплитуду, что способствует их патогенности при температурах, близких к 37 °С [32]. Часто у больных х-АИГА выявляются моноклональные антитела, кодируемые геном *IGHV4-34*, ответственным за связывание I-антигена. В редких случаях гены семейства *IGHV3* также могут кодировать анти-I холодовые антитела, в частности гены *IGHV3-23* и *IGKV3-20* [29].

К особенностям клинического течения х-АИГА необходимо отнести микроциркуляторные расстройства, такие как синдром Рейно, акроцианоз, редко — некрозы. Спленомегалия менее выражена при х-АИГА [3].

Терапия. Лечение данной формы АИГА в прошлом было безуспешным. Однако за последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза, клинических проявлений и возможных целей терапии данной формы заболевания. Разработаны и стали доступными новые варианты лечения [13]. Большинство авторов согласны с тем, что больным следует избегать воздействия холода, особенно головы, лица и конечностей [47]. Некоторым больным даже приходится временно переезжать в теплые регионы в холодное время года в целях профилактики развития ишемических осложнений. Любые трансфузионные среды для внутривенного введения должны быть предварительно нагреты, также следует избегать хирургического вмешательства при гипотермии у больных х-АИГА [13].

В отличие от проблем с переливанием донорских эритроцитов при т-АИГА, при холодовой форме обычно легко удается найти совместимые эритроциты и результаты скрининговых тестов на выявление антител чаще всего являются отрицательными. Скрининг антител и, при необходимости, тесты на совместимость следует проводить при температуре 37 °С. Согласно

клиническому опыту, плазмаферез при х-АИГА эффективен в качестве терапии «скорой помощи» в острых ситуациях или перед проведением хирургического вмешательства, требующего гипотермии, однако достигнутые ремиссии кратковременны [13]. Поскольку внутриклеточный гемолиз происходит главным образом в печени, спленэктомия не должна использоваться при лечении х-АИГА. В 2006 г. в популяционном ретроспективном исследовании были описаны 3 больных, которым была выполнена спленэктомия, однако эффект не был получен ни у одного больного [46].

На сегодняшний день для лечения х-АИГА также применяют ГКС, однако клинические исследования не подтвердили эффективность гормональной терапии [47].

В ретроспективном исследовании S. Berentsen и соавт., в которое были включены 86 больных х-АИГА из Норвегии, 43 % получали терапию ГКС, лишь у 14 % был отмечен эффект. Для поддержания стойкой ремиссии у этих больных требовались высокие дозы препарата [46].

В настоящее время в качестве терапии 1-й линии используют ритуксимаб. В проспективных исследованиях общий показатель ответа больных х-АИГА на терапию ритуксимабом (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 1 мес) составил 51 % (27/53): у 4 из 6 пациентов в исследовании 2001 г. [48], у 14 из 27 в исследовании 2004 г. [49], у 9 из 20 в исследовании 2006 г. [50]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, однако ответ сохранялся в течение 6,5–11 мес и частота рецидивов составила 57–89 %. В исследовании комбинированного назначения ритуксимаба с флударабином частота ответов составила 76 %, средняя продолжительность ответа — более 66 мес, однако у 44 % больных отмечалась гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести [51]. Данная схема может рассматриваться при неэффективности монотерапии ритуксимабом [13].

Анализ литературы показывает, что изучение механизмов инициации и регуляции продукции аутоантител к эритроцитам при АИГА представляет большой клинический и научный интерес. Важную роль в реализации данных механизмов играют Т-лимфоциты. Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов может являться основой для оптимизации программ лечения и профилактики рецидивов данного заболевания в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Freedman J. Autoimmune hemolysis: a journey through time. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):278–85. DOI: 10.1159/000437195
- Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderón P., Salazar-Cavazos L. et al. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: real world data from a reference center in Mexico. *Blood Res* 2019;54(2):131–6. DOI: 10.5045/br.2019.54.2.131
- Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017;176(3):395–411. DOI: 10.1111/bjh.14478
- Wang-Rodriguez J., Rearden A. Reduced frequency of HLA-DQ6 in individuals with a positive direct antiglobulin test. *Transfusion* 1996;36(11–12):979–84. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1996.3611297091742.x
- Hill Q.A., Hill A., Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv* 2019;3(12):1897–906. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000036
- Garratty G. Immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42(3):119–21. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.04.001
- Bass G.F., Tuscano E.T., Tuscano J.M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev* 2014;13(4–5):560–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.01
- Barcellini W., Fattizzo B., Zaninoni A. et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014;124(19):2930–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583021
- Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):287–93. DOI: 10.1159/000439002
- Shanbhag S., Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(3):473–8. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.01.004
- Кузьмина Ж.А., Сметанина Н.С. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016;15(3):5–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-5-11
Kuzminova Zh.A., Smetanina N.S. Autoimmune haemolytic anaemia: modern diagnosis and therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016;15(3):5–11. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-5-11
- Barcellini W., Zaninoni A., Giannotta J.A., Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med* 2020;9(12):3859. DOI: 10.3390/jcm9123859
- Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153(3):309–17. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08643.x
- Berentsen S., Hill A., Hill Q.A. et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719873321. DOI: 10.1177/2040620719873321
- Marcus N., Attias D., Tamary H. Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, 2014;8:331–8.
- Xu L., Zhang T., Liu Z. et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol* 2012;40(12):994–1004.e4. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.08.008
- Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(5):545–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1547
Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.L. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2013;51(5):545–52. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1547
- Veldhoen M., Uyttenhove C., van Snick J. et al. Transforming growth factor- β 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008;9(12):1341–6. DOI: 10.1038/ni.1659
- Li Y., Yu Q., Zhang Z. et al. TH9 cell differentiation, transcriptional control and function in inflammation, autoimmune diseases and cancer. *Oncotarget* 2016;7(43):71001–12. DOI: 10.18632/oncotarget.11681
- Хайдуков С.В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, Th9, Th22 и CD4⁺CD8⁺ дважды положительные Т-клетки). *Медицинская иммунология* 2013;15(6):503–12.
Khaidukov S.V. Minor subsets of T-helper cells (Th thymic naive, Th central naive, Th9, Th22 and CD4⁺CD8⁺ double positive T-cells). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013;15(6):503–12. (In Russ.).
- Duhen T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10(8):857–63. DOI: 10.1038/ni.1767
- Zhang N., Pan H.F., Ye D.Q. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem* 2011;353(1–2):41–6. DOI: 10.1007/s11010-011-0772-y
- Воронина Е.В., Талаев В.Ю. Созревание фолликулярных Т-хелперов. *Иммунология* 2018;39(4):230–8.
Voronina E.V., Talaev V.Yu. Maturation of follicular T-helpers. *Immunologiya = Immunology* 2018;39(4):230–8. (In Russ.).
- Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E. et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000;192(11):1545–52. DOI: 10.1084/jem.192.11.1545
- Chavez-Galan L., Arenas-Del Angel M.C., Zenteno E. et al. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol* 2009;6(1):15–25. DOI: 10.1038/cmi.2009.3
- Valentine K.M., Davini D., Lawrence T.J. et al. CD8 follicular T cells promote B cell antibody class switch in autoimmune disease. *J Immunol* 2018;201(1):31–40. DOI: 10.4049/jimmunol.1701079
- Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):490–500. DOI: 10.1038/nri2785
- Pavkovic M., Georgievski B., Cevreska L. et al. CTLA-4 exon 1 polymorphism in patients with autoimmune blood disorders. *Am J Hematol* 2003;72(2):147–9. DOI: 10.1002/ajh.10278
- Visco C., Barcellini W., Maura F. et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2014;89(11):1055–62. DOI: 10.1002/ajh.23785
- Zhu H., Zhao M., Cao Z. et al. The clinical characteristics of autoimmune haemolytic anaemia/Evans syndrome patients with clonal immunoglobulin/T cell receptor gene rearrangement. *Autoimmunity* 2020;53(7):394–9. DOI: 10.1080/08916934.2020.1818231
- Klonowski K.D., Monestier M. Ig heavy-chain gene revision: leaping towards autoimmunity. *Trends Immunol* 2001;22(7):400–5. DOI: 10.1016/s1471-4906(01)01953-6
- Barcellini W., Zaninoni A., Fattizzo B. et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018;93(9):E243–6. DOI: 10.1002/ajh.25212
- Смирнова С.Ю. Клональные реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и генов Т-клеточного рецептора у пациентов с заболеваниями системы крови. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
Smirnova S.Yu. Clonal rearrangements of immunoglobulin heavy and light chain genes and T-cell receptor genes in patients with blood system diseases. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. (In Russ.).

34. Segel G.B., Lichtman M.A. Direct antiglobulin (“Coombs”) test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(4):152–60. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.12.003
35. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н., Богданова И.О. Применение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител при анемиях различного генеза. *Онкогематология* 2017;12(3):57–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62
36. Mineeva N.V., Krobinec I.I., Bodrova N.N., Bogdanova I.O. The use of direct antiglobulin test to detect autoantibodies in patients with anemia of various origins. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62
37. Hill A., Hill Q.A. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):382–9. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.382
38. Никулина О.Ф. Лечение острых и резистентных форм аутоиммунной гемолитической анемии и мониторинг активности гемолиза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Nikulina O.F. Treatment of acute and resistant autoimmune hemolytic anemia and hemolysis activity monitoring. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
39. Birgens H., Frederiksen H., Hasselbalch H.C. et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy *versus* glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013;163(3):393–9. DOI: 10.1111/bjh.12541
39. Гильдеева Г.Н., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В. Механизмы действия ритуксимаба. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015;78(12):51–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-51-56
40. Gildeeva G.N., Kudlay D.A., Lukianov S.V. Rituximab mechanism of action. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 2015;78(12):51–6. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-51-56
40. Michel M., Terriou L., Roudot-Thoraval F. et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol* 2017;92(1):23–7. DOI: 10.1002/ajh.24570
41. Lechner K., Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116(11):1831–8. DOI: 10.1182/blood-2010-03-259325
42. Alonso H.C., Manuel A.A.V., Amir C.G.C. et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res* 2017;52(1):44–9. DOI: 10.5045/br.2017.52.1.44
43. Michel M., Godeau B., Aladjidi N., Perel Y. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Accessed 30 April 2018.
44. Reynaud Q., Durieu I., Dutertre M. et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):304–13. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.014
45. Flores G., Cunningham-Rundles C., Newland A.C., Bussel J.B. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44(4):237–42. DOI: 10.1002/ajh.2830440404
46. Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R. et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91(4):460–6.
47. Treatment and prognosis of cold-antibody AIHA. In: *The Haemolytic Anaemias*, Vol. 3. Ed.: J. Dacie. London: Churchill Livingstone, 1992.
48. Berentsen S., Tjønnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115(1):79–83. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03078.x
49. Berentsen S., Ulvestad E., Tore Gjertsen B. et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103(8):2925–8. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3597
50. Schöllkopf C., Kjeldsen L., Weiss Bjerrum O. et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47(2):253–60. DOI: 10.1080/10428190500286481
51. Berentsen S., Randen U., Vågan A.M. et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116(17):3180–4. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288647

Вклад авторов

П.И. Васильченко: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; И.В. Гальцева, Е.А. Лукина: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

P.I. Vasilchenkova: review of publications on the article topic, data analysis and interpretation, article writing; I.V. Galtseva, E.A. Lukina: concept and design development, scientific article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Васильченко / P.I. Vasilchenkova: <https://orcid.org/0000-0002-0837-5603>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Е.А. Лукина / E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

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: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-68-73



Современные возможности улучшения результатов профилактики и течения инфекции COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (региональный анализ)

Ч.Х. Валиахметова¹, Э.И. Сираева²

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1

Контакты: Чулпан Хусаеновна Валиахметова chvali@bk.ru

Введение. Нарушение иммунного ответа у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) может приводить к тяжелому течению инфекции COVID-19 и значимо влияет на выживаемость, увеличивая риск летального исхода. Эффективность вакцин может снижаться у лиц с нарушенной функцией иммунной системы. Последовательная вакцинация не обеспечивает выработку достаточного количества антител у пациентов с гемобластозами. Пациентам с ЛПЗ необходимы дополнительные способы профилактики инфекции COVID-19.

Высокая эффективность применения комбинаций моноклональных антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 для профилактики и лечения инфекции COVID-19 была показана в клинических исследованиях. Комплексное применение активной и пассивной иммунизации у пациентов со сниженным иммунитетом требует подтверждения в реальной клинической практике.

Цель исследования – сравнительный анализ тяжести течения и эффективности профилактики инфекции COVID-19 у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 200 пациентов с ЛПЗ, получавшие индукционную терапию в условиях круглосуточного стационара Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа) в период с 01.09.2021 по 01.09.2022. Все пациенты получили вакцину Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Пациенты были разделены 1:1 на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, иммунофенотипу ЛПЗ, анамнезу предлеченности. В 1-й группе в целях доконтактной профилактики инфекции COVID-19 дополнительно к вакцине Гам-КОВИД-Вак введены 2 рекомбинантных моноклональных антитела – тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг внутримышечно. В обеих группах проанализированы частота инфекции COVID-19, частота вирусных пневмоний, идентифицированных и неидентифицированных как инфекция COVID-19, число госпитализаций в стационар по поводу инфекции, общая летальность. Факты положительных тестов на SARS-CoV-2, симптомов острого респираторного заболевания, частоту пневмоний, число госпитализаций по поводу вирусных пневмоний, общую летальность в период 4 мес были зафиксированы в электронной медицинской системе ПроМед.

Результаты. Группы пациентов были сбалансированы по возрасту (55 и 58 лет соответственно), полу, предлеченности и применению анти-CD20 моноклональных антител (67 и 68 %), соотношению нозологий: лимфома Ходжкина в 1-й группе диагностирована у 21 %, во 2-й – у 20 % пациентов; диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 36 и 35 % пациентов соответственно; фолликулярная лимфома – у 16 % пациентов в каждой группе; лимфома маргинальной зоны – у 14 % пациентов в каждой группе; лимфома из клеток мантийной зоны – у 2 % пациентов в каждой группе; хронический лимфолейкоз – у 8 и 9 % пациентов соответственно; периферическая Т-клеточная лимфома – у 3 % пациентов в каждой группе.

Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг позволило снизить частоту инфекции COVID-19 почти в 12 раз: в 1-й группе заболели 5 % пациентов, во 2-й группе – 59 %, причем у пациентов 1-й группы инфекция более чем в половине случаев протекала в легкой форме, а во 2-й группе, наоборот, у 2/3 пациентов развилась вирусная пневмония.

Частота госпитализаций по поводу тяжелого течения инфекции COVID-19 в 1-й группе была в 9 раз ниже – 3 % против 28 % во 2-й группе.

Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг позволило снизить частоту летальных исходов в 30 раз: в 1-й группе умер 1 (1 %) пациент, во 2-й группе – 30 (30 %).

При применении комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг смертности от инфекции COVID-19 не зафиксировано. Единственный летальный исход в 1-й группе был обусловлен прогрессированием онкогематологического

заболевания. Среди 30 умерших пациентов 2-й группы почти половина (46 %) погибли вследствие инфекции COVID-19. Во 2-й группе 3 (3 %) пациента погибли от декомпенсации сопутствующих заболеваний, что косвенно указывает на снижение риска смерти при применении дополнительной профилактики у пациентов с ЛПЗ.

Заключение. Дополнительная профилактика инфекции COVID-19 у онкогематологических пациентов с применением комбинации моноклональных антител тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг (Эвушелд) значимо улучшает исходы, снижая риски возникновения инфекции, тяжелого течения и смерти от COVID-19. Снижение этих рисков позволяет проводить пациентам лечение в полном объеме с соблюдением временных интервалов между курсами, обеспечивая ожидаемую общую выживаемость. Инфекция COVID-19 в любой клинической форме, в том числе при отсутствии симптоматической картины, вынуждает откладывать противоопухолевое лечение, что снижает общую выживаемость. Применение препарата Эвушелда также уменьшает риск смерти от прочих коморбидных состояний.

Ключевые слова: тиксагевимаб, цилгавимаб, лимфопролиферативное заболевание, профилактика, инфекция COVID-19, летальность, общая выживаемость

Для цитирования: Валиахметова Ч.Х., Сираева Э.И. Современные возможности улучшения результатов профилактики и течения инфекции COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (региональный анализ). Онкогематология 2023;18(2):68–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-68-73

Current opportunities to improve outcomes of COVID-19 infection prevention and course in patients with lymphoproliferative diseases (regional analysis)

Ch. Kh. Valiakhmetova¹, E. I. Siraeva²

¹G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 132 Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia;

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia

Contacts: Chulpan Khusaenovna Valiakhmetova chvali@bk.ru

Background. Impaired immune response in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) can lead to severe COVID-19 infection and significantly affect survival by increasing the risk of death. The effectiveness of vaccines may be reduced in people with compromised immune system function. Sequential vaccination does not ensure the production of sufficient antibodies in patients with hematological malignancies. Patients with LPD need additional measures to prevent COVID-19 infection.

The high efficacy of monoclonal antibodies combinations to the SARS-CoV-2 S-protein for COVID-19 infection prevention and treatment has been shown in clinical trials. The complex use of active and passive immunization in immunocompromised patients requires confirmation in real clinical practice.

Aim. A comparative analysis of COVID-19 infection severity and prevention effectiveness in patients with LPD.

Materials and methods. The retrospective analysis included 200 patients with LPD who received induction therapy in Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa) from 01.09.2021 to 01.09.2022. All patients received the Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia). Patients were divided 1:1 into 2 groups matched by gender, age, LPD immunophenotype, history of previous treatment. In the 1st group, in order to pre-exposure prophylaxis of COVID-19 infection, in addition to the Gam-COVID-Vac vaccine, 2 recombinant monoclonal antibodies were administered – 150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab intramuscularly. In both groups, the frequency of COVID-19 infection, the frequency of viral pneumonias identified and not identified as COVID-19 infection, the number of hospitalizations due to infection, and overall mortality were analyzed. SARS-CoV-2 positive tests results, symptoms of acute respiratory disease, the frequency of pneumonia, the number of hospitalizations for viral pneumonias, and the total mortality over a period of 4 months were recorded in the ProMed electronic medical system.

Results. The patient groups were balanced by age (55 and 58 years, respectively), gender, pretreatment and use of anti-CD20 monoclonal antibodies (67 and 68 %), spectrum of nosologies: Hodgkin's lymphoma in the 1st group was diagnosed in 21 %, in the 2nd – in 20 % of patients; diffuse large B-cell lymphoma – in 36 and 35 % of patients, respectively; follicular lymphoma – in 16 % of patients in each group; marginal zone lymphoma – in 14 % of patients in each group; mantle cell lymphoma – in 2 % of patients in each group; chronic lymphocytic leukemia – in 8 and 9 % of patients, respectively; peripheral T-cell lymphoma – in 3 % of patients in each group.

The combination of tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg reduced the incidence of COVID-19 infection by almost 12 times: 59 % of patients in the 2nd group developed COVID-19 infection, while in the 1st group it was observed only in 5 % of patients, in addition, in patients of the 1st group, the infection was mild in more than half of the cases, while in the 2nd group, 2/3 of the patients developed viral pneumonia.

The frequency of hospitalizations due to the severe course of COVID-19 infection in the 1st group was 9 times lower – 3 % versus 28 % in the 2nd group.

The use of tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg combination reduced the frequency of deaths by 30 times: in the 1st group, 1 (1 %) patient died, in the 2nd group – 30 (30 %).

No mortality from COVID-19 infection has been reported with the combination of tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg. The only lethal outcome in the 1st group was due to the progression of oncohematological disease. Among the 30 patients who died in 2nd group, almost half (46 %) died due to COVID-19 infection. In 2nd group, 3 (3 %) patients died from decompensation of concomitant diseases, which indirectly indicates a decrease in the risk of death with the use of additional prophylaxis in LPD patients.

Conclusion. Additional prophylaxis of COVID-19 infection in oncohematological patients with the combination of monoclonal antibodies tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg (Evusheld) significantly improves outcomes by reducing the risk of infection, severe course and death from COVID-19. Reducing these risks allows patients to receive complete treatment course, without violation of the time intervals between courses, ensuring the expected overall survival. COVID-19 infection in any clinical form, including asymptomatic, delays antitumor treatment, which reduces overall survival. The use of Evusheld also reduces the risk of death from other comorbid conditions.

Keywords: tixagevimab, cilgavimab, lymphoproliferative disease, prevention, COVID-19 infection, mortality, overall survival

For citation: Valiakmetova Ch.Kh., Siraeva E.I. Current opportunities to improve outcomes of COVID-19 infection prevention and course in patients with lymphoproliferative diseases (regional analysis). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):68–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-68-73

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. COVID-19 значительно повлияла на структуру смертности населения в мире. По состоянию на апрель 2023 г. зафиксировано около 7 млн летальных исходов от инфекции COVID-19 [1].

За 3 года пандемии многочисленные анализы бремени коронавирусной инфекции продемонстрировали, что высокий риск тяжелого течения и летального исхода от COVID-19 имеют пациенты со снижением иммунитета, в том числе пациенты с гемобластомами и больные, получающие иммуносупрессивную терапию [2–6]. Нарушение иммунного ответа у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) может приводить к тяжелому течению инфекции COVID-19 и значительно влияет на выживаемость, увеличивая риск летального исхода [7, 8].

Появление специфических вакцин к S-белку вируса SARS-CoV-2 в конце 2020 г. дало надежду на преодоление рисков тяжелого течения и высокой летальности от инфекции COVID-19. Однако к концу 2021 г. многими авторами было показано, что эффективность вакцин может снижаться у лиц с нарушенной функцией иммунной системы [9, 10]. Наибольшее количество исследований в этой области проведено среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Последовательная вакцинация не обеспечила выработки достаточного количества антител у пациентов с гемобластомами [11, 12]. На основании результатов этих исследований стало понятно, что пациентам с ЛПЗ могут потребоваться дополнительные способы профилактики, разработка и быстрое внедрение которых стали новой актуальной задачей иммунологов и онкогематологов [2, 13–15].

Высокая эффективность применения комбинаций моноклональных антител (МКА) к S-белку вируса SARS-CoV-2 для профилактики и лечения инфекции COVID-19 была продемонстрирована в международных масштабных клинических исследованиях [15, 16]. Комплексное применение активной и пассивной им-

мунизации против COVID-19 у больных со сниженным иммунитетом как современный клинический подход к ведению пациентов групп высокого риска нашло отражение в собственной реальной клинической практике.

Цель исследования — провести сравнительный анализ тяжести течения и эффективности профилактики инфекции COVID-19 у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 200 пациентов с ЛПЗ, получавшие индукционную терапию в условиях круглосуточного стационара Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа) в период с 01.09.2021 по 01.09.2022. Пациенты были разделены 1:1 на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, иммунофенотипу ЛПЗ, количеству линий терапии и наличию рецидивов в анамнезе. В анализ включали пациентов, получивших вакцину Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

В 1-й группе в целях доконтактной профилактики инфекции COVID-19 дополнительно к вакцине Гам-КОВИД-Вак в установленные инструкцией сроки были введены 2 рекомбинантных МКА — тиксагавимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг внутримышечно.

Во 2-й группе пациентам проводилась профилактика инфекции COVID-19 только вакциной Гам-КОВИД-Вак.

В обеих группах проанализированы частота инфекции COVID-19, частота вирусных пневмоний, идентифицированных и неидентифицированных как инфекция COVID-19, число госпитализаций в стационар по поводу инфекции, общая летальность.

Факты положительных тестов на SARS-CoV-2, симптомов острого респираторного заболевания, частоту пневмоний, число госпитализаций по поводу вирусных пневмоний, общую летальность в период 4 мес были зафиксированы в электронной медицинской системе ПроМед.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ ($n = 200$)
Table 1. Characteristics of patients included in the analysis ($n = 200$)

Характеристика Characteristic	1-я группа (тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг) ($n = 100$) 1 st group (tixagevi- mab 150 mg + cilgavi- mab 150 mg) ($n = 100$)	2-я группа ($n = 100$) 2 nd group ($n = 100$)
Медиана возраста, лет Median age, years	55	58
Соотношение по полу (мужской:женский) Gender ratio (male: female)	1,2:1	1:1
Первичное заболевание, n Primary disease, n	74	69
Рецидивы, n Relapses, n	26	31
Терапия анти-CD20 моноклональными антителами, % Therapy with anti-CD20 monoclonal antibodies, %	67	68

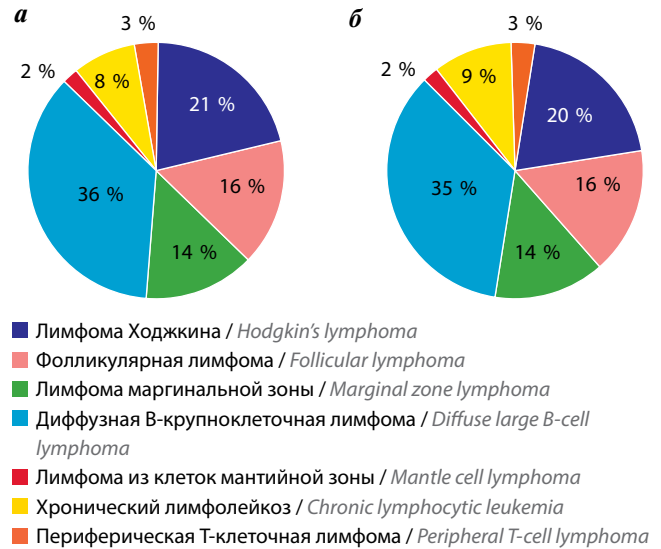
Группы были сбалансированы по соотношению нозологий: лимфома Ходжкина в 1-й группе диагностирована у 21 %, во 2-й – у 20 % пациентов; диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 36 и 35 % пациентов соответственно; фолликулярная лимфома – у 16 % пациентов в каждой группе; лимфома маргинальной зоны – у 14 % пациентов в каждой группе; лимфома из клеток мантийной зоны – у 2 % пациентов в каждой группе; хронический лимфолейкоз – у 8 и 9 % пациентов соответственно; периферическая Т-клеточная лимфома – у 3 % пациентов в каждой группе (см. рисунок).

Данные, полученные при анализе исходов, связанных с инфекцией COVID-19, за период наблюдения 4 мес представлены в табл. 2.

Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг позволило снизить частоту инфекции COVID-19 почти в 12 раз: в 1-й группе заболели 5 % пациентов, во 2-й группе – 59 %, причем у пациентов 1-й группы инфекция более чем в половине случаев протекала в легкой форме, а во 2-й группе, наоборот, у 2/3 пациентов развилась вирусная пневмония.

Частота госпитализаций по поводу тяжелого течения инфекции COVID-19 в 1-й группе была в 9 раз ниже – 3 % против 28 % во 2-й группе.

Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг позволило снизить частоту



Распределение пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп по нозологиям
 Distribution of patients of the 1st (a) and 2nd (b) groups by nosology

летальных исходов в 30 раз: в 1-й группе умер 1 (1 %) пациент, во 2-й группе – 30 (30 %).

При применении комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг смертности от инфекции COVID-19 не зафиксировано. Единственный летальный исход в 1-й группе был обусловлен прогрессированием онкогематологического заболевания. Среди 30 умерших пациентов 2-й группы почти половина (46 %) погибли вследствие инфекции COVID-19. Причины летальности пациентов представлены в табл. 3.

Кроме этого, во 2-й группе 3 (3 %) пациента погибли от декомпенсации сопутствующих заболеваний, что косвенно указывает на снижение риска смерти при применении дополнительной профилактики у пациентов с ЛПЗ в пандемию COVID-19.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о том, что дополнительная профилактика COVID-19 у онкогематологических пациентов с применением комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг значительно модифицирует клинические исходы, снижая риски возникновения инфекции, тяжелого течения и смерти от COVID-19. Снижение этих рисков позволяет проводить пациентам лечение в полном объеме с соблюдением временных интервалов между курсами, обеспечивая ожидаемую общую выживаемость. Инфекция COVID-19 в любой клинической форме, в том числе при отсутствии яркой симптоматической картины, вынуждает откладывать противоопухолевое лечение, что, в свою очередь, также снижает общую выживаемость. Применение вируснейтрализующих МКА в пандемию COVID-19 также потенциально оказывает влияние на снижение риска смерти от прочих коморбидных состояний.

Заключение

- Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг у пациентов, кото-

Таблица 2. Исходы, связанные с инфекцией COVID-19, n (%)

Table 2. Outcomes associated with COVID-19 infection, n (%)

Исход Outcome	1-я группа (тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг) (n = 100) 1 st group (tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg) (n = 100)	2-я группа (n = 100) 2 nd group (n = 100)
COVID-19	5 (5)	59 (59)
Клиническая картина острого респираторного заболевания Clinical picture of acute respiratory disease	3 (3)	20 (20)
Вирусная пневмония Viral pneumonia	2 (2)	39 (39)
Общая летальность Overall mortality	1 (1)	30 (30)
Госпитализация по поводу инфекции Hospitalization due to infection	3 (3)	28 (28)

Таблица 3. Причины летальных исходов, n (%)

Table 3. Causes of deaths, n (%)

Причина Cause	1-я группа (тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг) (n = 1) 1 st group (tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg) (n = 1)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)
COVID-19	0	13 (43)
Вирусная пневмония Viral pneumonia	0	1 (3)
Лимфома Lymphoma	1	13 (43)
Другая Other	0	3 (10)

рым проводилась индукционная цитостатическая терапия по поводу ЛПЗ, в качестве доконтактной профилактики позволяет значительно снизить бремя инфекции COVID-19, обеспечивая своевременную противоопухолевую терапию в полном объеме и ожидаемую общую выживаемость.

- Применение комбинации МКА тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг позволяет снизить частоту заболеваемости инфекцией COVID-19 в любой клинической форме, предупреждает тяжелое ее течение с необходимостью госпитализации, предупреждает летальность от COVID-19, ассоциировано со снижением риска смерти от прочих коморбидных состояний.
- Комбинация МКА может быть рекомендована для широкого внедрения в российскую онкогематологическую практику в целях доконтактной профилактики инфекции COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://covid19.who.int/> (дата обращения 14.04.2023). World Health Organization. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed 14.04.2023). (In Russ.).
2. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2022. 140 с.
Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic. Ed.: I.V. Poddubnaya. Moscow: Ekon-Inform, 2022. 140 p. (In Russ.).
3. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. М.: Экон-Информ, 2019. 63 с.
Poddubnaya I.V., Babicheva L.G. Secondary immunodeficiencies in oncohematology. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow: Ekon-Inform, 2019. 63 p. (In Russ.).
4. Langerbeins P., Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. Blood 2022;140(3):236–25. DOI: 10.1182/blood.2021012251
5. ElGohary Ghada M., Hashmi S., Styczynski J. et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Hematol oncol stem cell ther 2020;1;15(2):45–53. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.07.005
6. Tassone D., Thompson A., Connell W. et al. Immunosuppression as a risk factor for COVID-19: a meta-analysis. Intern Med J 2021;51(2):199–205. DOI: 10.1111/imj.15142
7. Bronstein Y., Gat R., Levi S. et al. COVID-19 in patients with lymphoproliferative diseases during the Omicron variant surge. Cancer Cell 2022;40(6):578–80. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.015
8. Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. Hemasphere 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538

9. Kim A.H.J., Sparks J.A. Immunosuppression and SARS-CoV-2 breakthrough infections. *Lancet Rheumatol* 2022;4(6):e379–80. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00127-8
10. Cazeau N., Palazzo M., Savani M., Shroff R.T. COVID-19 vaccines and immunosuppressed patients with cancer: critical considerations. *Clin J Oncol Nurs* 2022;26(4):367–73. DOI: 10.1188/22.CJON.367-373
11. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICVIDENA. *Blood* 2022;139(10):1588–92. DOI: 10.1182/blood.2021014124
12. Dhodapkar M.V., Dhodapkar K.M., Ahmed R. Viral immunity and vaccines in hematologic malignancies: implications for COVID-19. *Blood Cancer Discov* 2021;2(1):9–12. DOI: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0177
13. Marchesi F., Salmanton-García J., Buquicchio C. et al. Passive pre-exposure immunization by tixagevimab/cilgavimab in patients with hematological malignancy and COVID-19: matched-paired analysis in the EPICVIDENA registry. *J Hematol Oncol* 2023;16(1):32. DOI: 10.1186/s13045-023-01423-7
14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 от 14.12.2022. Методические рекомендации Минздрава России. 260 с. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (дата обращения 14.04.2023).
15. Levin M.J., Ustianowski A., De Wit S. et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med* 2022;386(23):2188–200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620
16. Montgomery H., Hobbs F.D.R., Padilla F. et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(10):985–96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1

Вклад авторов

Ч.Х. Валиахметова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Э.И. Сираева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Ch.Kh. Valiakhmetova: research design development, article writing, review of publications on the article topic, analysis of the data obtained;

E.I. Siraeva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ч.Х. Валиахметова / Ch.Kh. Valiakhmetova: <https://orcid.org/0009-0000-7156-7280>

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 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. Протокол от 19.04.2022.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan. Protocol dated 19.04.2022.

Статья поступила: 15.04.2023. **Принята к публикации:** 30.04.2023.

Article submitted: 15.04.2023. **Accepted for publication:** 30.04.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-74-79



Гамма-резонансный метод диагностики лейкоза

М.М. Гусейнов¹, И.К. Камиллов¹, М.М. Расулов²

¹Институт физики им. Х.И. Амирханова ФГБУН «Дагестанский федеральный исследовательский центр РАН»; Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, ул. М. Ярагского, 94;

²ГАОУ ВО «Дагестанский государственный университет народного хозяйства»; Россия, Республика Дагестан, 367008 Махачкала, ул. Джамалутдина Атаева, 5

Контакты: Магомед Магомедович Гусейнов gusmagm@yandex.ru

Введение. Современная концепция терапии острых лейкозов предполагает стратификацию больных на прогностические группы риска и дифференцированный подход к лечению с учетом факторов прогноза. Тем не менее противоопухолевое лечение, включающее цитостатики, таргетные агенты, иммунотерапию, клеточные технологии, не всегда оказывается высокоэффективным, особенно у больных группы неблагоприятного прогноза. Разработка новых высокотехнологичных методов диагностики и уточнение прогностических моделей лейкоза остаются актуальными клиническими задачами.

Цель исследования – демонстрация принципиальной возможности метода ядерного гамма-резонанса в ранней диагностике лейкоза.

Материалы и методы. Исследована кровь 1 условно здорового мужчины и 5 больных лейкозом лиц разного пола и возраста. Проанализированы гамма-резонансные (мёссбауэровские) спектры ядер железа в крови.

Результаты. Выявлены существенные различия в параметрах спектров ядер ⁵⁷Fe в крови как у условно здорового мужчины, так и у больных лейкозом лиц разного пола и возраста.

Заключение. Метод ядерной гамма-резонансной спектроскопии на атомно-ядерном уровне обнаруживает влияние раковых клеток на состояние ядер железа и, следовательно, на биохимическое состояние крови. Данный метод можно использовать для ранней диагностики лейкоза и оценки популяции опухолевых клеток после достижения цитологической ремиссии при лейкозе.

Ключевые слова: кровь, лейкоз, диагностика, гамма-резонансный спектр

Для цитирования: Гусейнов М.М., Камиллов И.К., Расулов М.М. Гамма-резонансный метод диагностики лейкоза. Онкогематология 2023;18(2):74–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-74-79

Gamma-resonance method for the diagnosis of leukemia

M.M. Guseynov¹, I.K. Kamilov¹, M.M. Rasulov²

¹Kh.I. Amirkhanov Institute of Physics, Dagestan Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 94 M. Yaragского St., Makhachkala 367000, Republic of Dagestan, Russia;

²Dagestan State University of National Economy; 5 Dzhamalutdina Ataeva St., Makhachkala 367008, Republic of Dagestan, Russia

Contacts: Magomed Magomedovich Guseynov gusmagm@yandex.ru

Background. The modern concept of acute leukemia therapy involves stratification of patients into prognostic risk groups and a differentiated approach to treatment based on prognostic factors. However, antitumor treatment, including cytostatics, targeted agents, immunotherapy, cellular technologies, is not always highly effective, especially in patients with a poor prognosis. The development of new high-tech diagnostic methods and the refinement of leukemia prediction models remain an urgent clinical task.

Aim. To demonstrate the fundamental capabilities of the nuclear gamma resonance method in the early diagnosis of leukemia.

Materials and methods. The blood of 1 healthy man and 5 patients of different genders and ages with leukemia was examined. Gamma-resonance (Mössbauer) spectra of iron nuclei in their blood were analyzed.

Results. Significant differences in the parameters of the spectra of ⁵⁷Fe nuclei in the blood of both healthy men and patients of different genders and ages were revealed.

Conclusion. Nuclear gamma-resonance spectroscopy at the atomic-nuclear level reveals the influence of cancer cells on the state of iron nuclei and, consequently, on the state of blood. This method can be used both for early diagnosis of leukemia and for assessing the population of tumor cells after achieving cytological remission in leukemia.

Keywords: blood, leukemia, diagnostics, gamma-resonance spectrum

For citation: Guseynov M.M., Kamilov I.K., Rasulov M.M. Gamma-resonance method for the diagnosis of leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-74-79

Введение

Злокачественные новообразования системы крови являются гетерогенной группой опухолей, в рамках которой число нозологических форм растет по мере углубления наших представлений об онкогенезе и с появлением очередного пересмотра классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения [1, 2]. Если для лимфом разработаны эффективные программы лечения, позволяющие достичь высоких показателей выживаемости больных даже с III–IV стадиями заболевания, то для острых лейкозов хорошие показатели выживаемости – дело будущих терапевтических достижений [3–6]. В настоящее время при остром миелоидном лейкозе многолетняя выживаемость в федеральных центрах составляет 62 и $66,9 \pm 7,5$ % у взрослых и детей соответственно, а в региональных – 40 % [7, 8]. При остром лимфобластном лейкозе выживаемость больных существенно выше, особенно в педиатрической когорте больных, – 87,3 %, тогда как у взрослых – 67 % [7–9].

Современная диагностика острых лейкозов комплексная и включает клинические, инструментальные и лабораторные данные. Последние представлены цитологическими, цитохимическими, иммунологическими, цитогенетическими и молекулярно-биологическими методами. Однако даже столь комплексная диагностика, учитывающая молекулярные и клеточные особенности лейкозных клеток, разработка прогностических факторов риска диктуют необходимость поиска дополнительных методов диагностики и оценки эффективности терапии, особенно у больных группы высокого риска развития рецидива заболевания [10].

Идея метода ядерной гамма-резонансной спектроскопии

Основой предлагаемого метода стал ядерно-физический анализ железа, присутствующего в крови человека. Особенно много железа в гемоглобине, осуществляющем транспорт кислорода и углекислого газа в организме. В состав природного железа входит стабильный изотоп ^{57}Fe (2,119 %) – нуклид, наиболее удобный в ядерной гамма-резонансной (мёссбауэровской) спектроскопии (ЯГРС) для исследования биологических объектов [11–13]. Благодаря колоссальной чувствительности ($\Delta E/E_\gamma \sim 10^{-15}$ [14]) к изменению энергетической структуры ядер под действием различных факторов метод позволяет непосредственно через изменение состояния ^{57}Fe проследить за динамикой физико-химического состояния крови. Параметры ядерных гамма-резонансных спектров зависят от многих факторов, прежде всего от характера химической связи с ближайшим окружением и наличия магнитных и электрических полей в области ядра. ЯГРС дает

об объекте исследования информацию микроскопического (атомно-ядерного) уровня, во многих случаях недоступную другим методам.

Важнейшим компонентом крови является гемоглобин с атомом железа в центре гема, что и дает возможность через эволюцию спектров ядер ^{57}Fe под воздействием разных факторов проследить за динамикой состояния крови. Одна из причин влияния на состояние гемоглобина – появление в крови лейкозных клеток, которые через взаимодействие с химическим окружением (CH_2 , NO_2C , N , H , H_3C , CH_3 , H_2C) в гемоглобине или непосредственно с ионами железа в гемах могут изменить степень окисления атомов Fe и, следовательно, энергетическую структуру ядер ^{57}Fe .

Гемоглобин – сложный железосодержащий белок ($\text{C}_{2954}\text{H}_{4516}\text{N}_{780}\text{O}_{806}\text{S}_{12}\text{Fe}_4$), пигмент, в который входит соединение порфирина с железом с валентностью 2+, составляет 90 % сухой массы эритроцитов, имеет 2 части – 4 гема и 1 глобин (рис. 1).

Атомы железа расположены в окружении группы атомов (H, C, N, O, S) и крайне чувствительны к любым изменениям неполярных контактов вблизи гема [15]. Это и является благоприятным обстоятельством для ядерных гамма-резонансных исследований его состояния. Так, при снижении концентрации гемоглобина или его качественных изменениях развивается гипоксия тканей, что влияет на электронную конфигурацию ионов железа и непосредственно отражается на гамма-резонансном спектре ядер ^{57}Fe .

Метод позволяет также определить персистенцию лейкозных клеток с высокой точностью, аналогичной (или даже превышающей) современным методам диагностики [16].

Для отнесения конкретного пациента к той или иной категории предварительно составляется база данных параметров спектров ядер ^{57}Fe в крови условно здоровых и больных лейкозом мужчин, женщин и детей. В базе данных должны быть также указаны возраст пациента и дата регистрации спектров. При этом

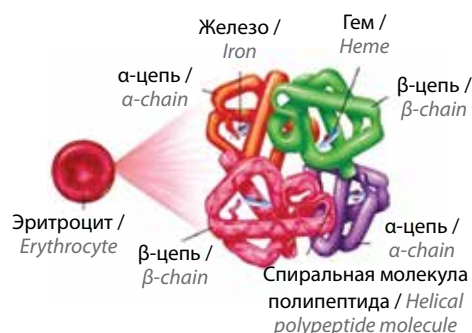


Рис. 1. Структура гемоглобина
Fig. 1. Hemoglobin structure

усредненные значения каждого из параметров спектров для каждой категории больных составят определенные интервалы ΔS , $\Delta \delta_1$, $\Delta \varepsilon_q$, средние значения которых и должны быть включены в базу данных. Условия регистрации спектров также должны быть одинаковыми для исследуемых пациентов из базы данных.

Теоретическая база

Для решения данной задачи достаточно исследовать 3 параметра гамма-резонансных спектров [17]:

- интенсивность I (Е) или площадь S спектральной линии, зависящие от количества ионов железа в объекте;
- изомерный химический сдвиг δ_1 ;

$$\delta_1 = (4/5)\pi Ze^2 R^2 (\Delta R/R) \{|\psi_n(0)|^2 - |\psi_n(0)|^2\}, \quad (1)$$

где $R = (R_e + R_g)/2$ – среднее значение радиуса ядра в возбужденном (R_e) и основном (R_g) состояниях; $\Delta R = (R_e - R_g)$ – разность радиусов ядер в возбужденном и основном состояниях; $\{|\psi_n(0)|^2 - |\psi_n(0)|^2\}$ – электронная плотность на ядрах поглотителя (исследуемого объекта) и источника соответственно; Z – заряд ядра; e – заряд электрона. Для ^{57}Fe ($R_e - R_g$) < 0, поэтому рост электронной плотности $\psi^2(0)$ в области резонансного ядра приводит к уменьшению изомерного сдвига;

- квадрупольное расщепление ε_q , которое в случае аксиально симметричного электрического поля определяется как произведение квадрупольного момента ядра eQ и компоненты U_{zz} тензора градиента электрического поля, создаваемого окружающими ионами:

$$\varepsilon_q = \pm (1/2) e^2 Q U_{zz}(0). \quad (2)$$

Таким образом, в зависимости от состояния среды, окружающей резонансное ядро, параметры $\psi(0)$, Q и U_{zz} и, следовательно, значения S , δ_1 , ε_q будут изменяться и отражены на ядерных гамма-резонансных спектрах.

Снижение уровня гемоглобина или его качественное изменение, которое может быть связано с появлением в крови лейкозных клеток, приводит к перестройке электронной конфигурации ионов железа, что вызывает изменение спиновой и электронной плотностей в области ядер ^{57}Fe . Такие, хотя и чрезвычайно малые, изменения электромагнитного состояния в области ядер сказываются на положении их энергетических уровней, которые фиксирует гамма-резонансный спектр.

Цель исследования – демонстрация принципиальной возможности ядерного гамма-резонансного метода в диагностике лейкоза.

Материалы и методы

Исследована кровь условно здорового мужчины и 5 лиц, больных лейкозом, разного пола и возраста. Образцы для исследования представляли собой мел-

кодисперсный порошок предварительно высушенной на воздухе при комнатной температуре крови. Регистрацию спектров проводили на мёссбауэровском спектрометре МС-1104Ем в сжатой геометрии пропускания, расшифровку спектров выполняли с помощью программы UnivemMS (НИИ физики Южного федерального университета). Источником гамма-излучения служил изотоп ^{57}Co в Ст. Измерения проводили при температуре 309,6 К, которая автоматически поддерживалась с точностью до $\pm 0,3$ %. Прочие условия эксперимента были идентичными для всех образцов, что обеспечивало достоверность результатов эксперимента.

Результаты

Результаты исследования позволяют предположить возможность метода ЯГРС диагностировать лейкоз на ранних стадиях – до проявления в организме клинических симптомов.

Результаты показали существенные различия в форме спектров ^{57}Fe и их параметрах в крови условно здорового мужчины и больных лейкозом лиц разного пола и возраста. У 2 пациентов (мужчины 42 лет и женщины 63 лет) был одинаковый вариант лейкоза – Т-лимфобластный лейкоз, для них ожидалось получить близкие значения параметров спектров ^{57}Fe в крови. Несмотря на не вполне четкое разрешение (из-за малости ядер ^{57}Fe и малой экспозиции измерения) всех компонент спектров, они отличались по внешнему виду, а при расшифровке спектров с помощью программы UnivemMS получена их сложная структура, состоящая из нескольких синглетов и дублетов с разницей в параметрах S , δ_1 , ε_q .

Первый спектр состоял из 4 синглетов с заметной интенсивностью 2 центральных линий (рис. 2), а 2-й спектр – из 3 дублетов слабой интенсивности (рис. 3). Согласно теории ядерного гамма-резонанса, это свидетельствует о наличии нескольких неэквивалентных в электрическом отношении позиций ионов

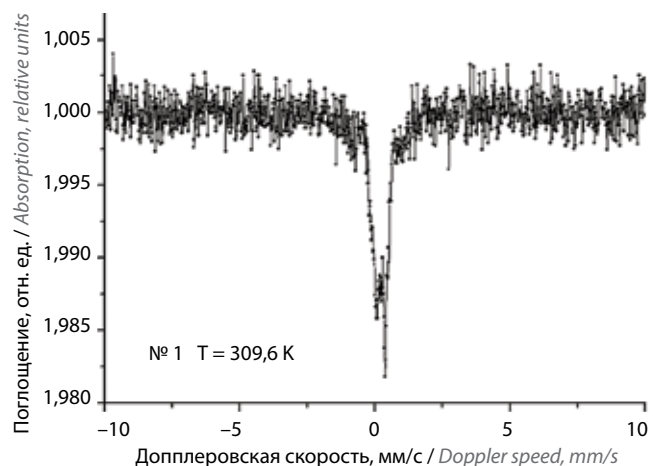


Рис. 2. Спектр ядер ^{57}Fe в крови пациента № 1
Fig. 2. Spectrum of ^{57}Fe nuclei in the blood of patient No. 1

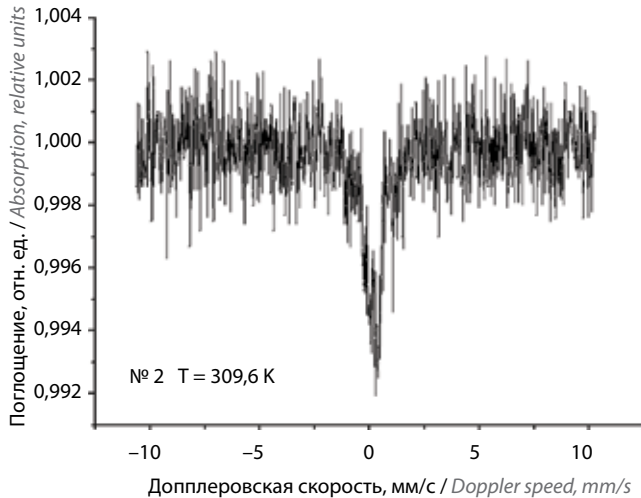


Рис. 3. Спектр ядер ^{57}Fe в крови пациента № 2

Fig. 3. Spectrum of ^{57}Fe nuclei in the blood of patient No. 2

железа в гемоглобине, в каждой из которых ядра ^{57}Fe имеют собственную энергетическую структуру, а именно в крови пациента № 1 ионы железа находятся в центрах гемов кубической симметрии, а в крови пациента № 2 – в возмущенных, возможно лейкозными клетками, центрах гемов.

Энергетическая структура ядер в конкретной позиции зависит от природы химической связи атома с ближайшим окружением. Различие энергетической структуры ядер железа в крови разных пациентов показывает, что гемоглобин в них имеет разное химико-биологическое состояние, а ионы железа как важнейший компонент крови являются активными участниками всех биологических процессов в организме, степень окисления которых может свидетельствовать о состоянии гемоглобина.

Значения этих параметров существенно различаются у всех больных (рис. 4, 5), а у условно здорового пациента сдвиг центра спектра имеет не только малую величину, но и отрицательный знак (см. рис. 5).

Как и ожидалось, квадрупольные расщепления для 2 больных (мужчины 42 лет и женщины 63 лет) практически совпадают по величине и знаку (1,9165 и 1,9156 мм/с соответственно), что, возможно, обусловлено сходством характера их онкологической патологии, а изомерные сдвиги существенно различны (0,7104 и 0,2448 мм/с соответственно (см. рис. 4, 5, см. таблицу). Дать этому факту научное объяснение на основе единичных данных некорректно, однако можно предположить, что если для квадрупольного расщепления спектра более важна геометрия окружения, которая, согласно формуле (2), и формирует величину и знак компоненты U_{zz} тензора градиента электрического поля в области ядра, то для изомерного сдвига важна природа химической связи резонансного ядра с электронами собственного атома, которые и создают электронную плотность в области ядра. Основные параметры спектров ядер ^{57}Fe в крови исследован-

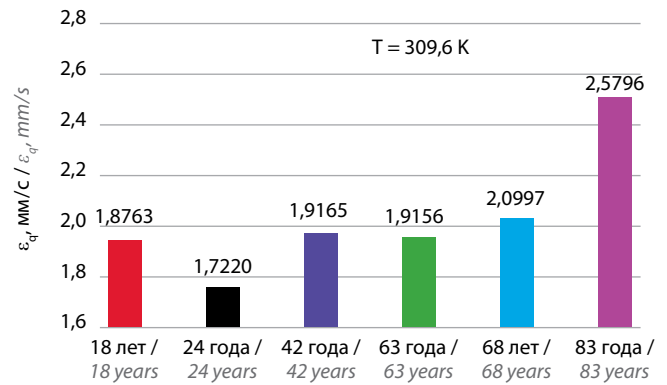


Рис. 4. Квадрупольные расщепления ^{57}Fe в крови пациентов

Fig. 4. Quadrupole splitting of ^{57}Fe nuclei spectra in patients' blood

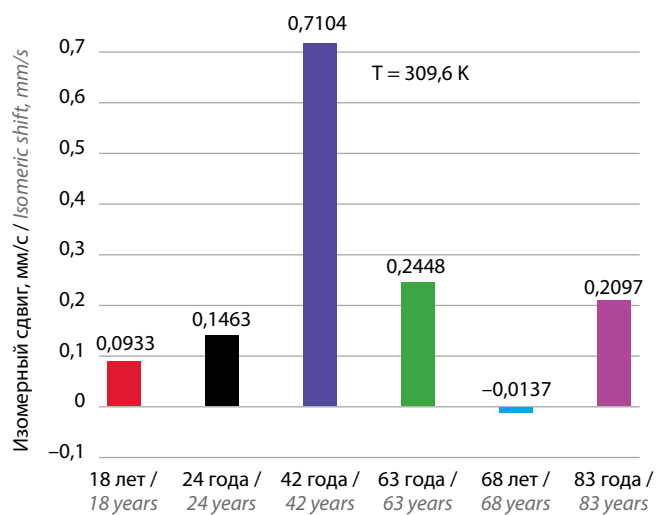


Рис. 5. Изомерные сдвиги ^{57}Fe в крови пациентов

Fig. 5. Isomeric shifts of ^{57}Fe nuclei spectra in patients' blood

ных пациентов приведены в таблице. Интервал значений δ_1 для разных больных изменяется в пределах, соответствующих валентностям Fe^{2+} , Fe^{3+} и Fe^{4+} .

Обсуждение

Для исследования ядерного гамма-резонансного спектра достаточно всего 10–15 мл крови пациента, сам пациент не подвергается облучению электромагнитной радиации. Время процедуры (при наличии ядерного гамма-резонансного спектрометра высокого разрешения и мёссбауэровского источника ^{57}Co даже с активностью 30 мКи ($1,11 \times 10^9$ Бк) составляет не более 3 ч. Все это относится к преимуществам данного метода.

В настоящее время в разных научных центрах мира имеются высокоинтеллектуальные гамма-резонансные спектрометры со встроенным программным обеспечением, которые успешно справляются со спектрами любой сложности и, следовательно, с диагностикой лейкоза. Это делает практическое внедрение данного метода актуальным и эффективным инструментом для диагностики лейкоза. Качество спектров

Параметры спектров ядер ^{57}Fe в крови пациентов
Parameters of ^{57}Fe nuclei spectra in patients' blood

Пол Gender	Возраст, лет Age, years	ϵ_q , мм/с ϵ_q , mm/s	δ_1 , мм/с δ_1 , mm/s	S, %	χ^2
Мужской Male	18	1,8763	0,0933	35,98	1,053
Мужской Male	24	1,7220	0,1463	4,79	0,992
Мужской Male	42	1,9165	0,7104	17,16	1,089
Женский Female	63	1,9156	0,2448	33,04	0,980
Мужской Male	68	2,0997	-0,0137	7,87	1,013
Женский Female	83	2,5796	0,2097	10,26	1,025

Примечание. ϵ_q – квадрупольное расщепление компонент спектра; δ_1 – изомерный химический сдвиг; S – площадь под отдельным пиком; χ^2 – характеристика качества спектра.

Note. ϵ_q – quadrupole splitting of the spectrum components; δ_1 – isomeric chemical shift; S – area under an individual peak; χ^2 – spectrum quality characteristic.

и, следовательно, возможность более точной диагностики лейкоза можно существенно увеличить, если

кровь обогатить до 20–30 % стабильным изотопом ^{57}Fe . Однако это достаточно сложная технологическая и биохимическая процедура и, в принципе, для решения данной задачи она не требуется. Точность эксперимента можно повысить также увеличением времени регистрации спектра.

Заключение

Настоящая работа была выполнена в целях демонстрации принципиальной возможности метода ЯГРС для обнаружения различий в параметрах спектров ядер ^{57}Fe в крови здоровых и больных лейкозом лиц. На начальных этапах лейкозогенеза количество раковых клеток минимальное, но они уже начинают влиять на состояние ядер железа. Метод ЯГРС на атомно-ядерном уровне обнаруживает их влияние на состояние ядер железа и, следовательно, на состояние крови. Данный метод можно использовать для оценки популяции раковых клеток после достижения цитологической ремиссии при лейкозе.

Метод не лишен недостатков. К ним можно отнести необходимость создания базы данных, что возможно вследствие тщательного отбора крови пациентов и благодаря сотрудничеству разных медицинских учреждений. Однако базой данных можно пользоваться десятки лет, пока не будут разработаны более эффективные и наукоемкие методы диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn. International agency for Research on cancer. Lyon: WHO press, 2008. P. 321–334.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn. International agency for Research on cancer. Lyon: WHO press, 2017. P. 581
- Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short intensive protocol BLM04 for therapy of Burkitt lymphoma in adults: intermediate results. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2006;51(6): 3–11. (In Russ.).
- Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–41. Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2020;99(4):35–41. (In Russ.).
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.).
- Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27 Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
- Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В. и др. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2022;15(1):1–15. Parovichnikova E.N., Garmayeva T.T., Lazareva O.V. et al. A rationale for a new operational integrated quality and efficiency index for assessing the performance of hematological services in constituent entities of the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(1):1–15. (In Russ.).
- Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. Онкогематология 2020;15(2):19–28. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid

- leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
9. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология* 2020;15(3):12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26 Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):12–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
 10. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Treatment results of ALL IC-BFM 2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(4):302–8. (In Russ.).
 11. Мошковский Ю.Ш. Применение эффекта Мёссбауэра в биологии. В кн.: Химические применения мёссбауэровской спектроскопии. Пер. с англ. под ред. В.И. Гольданского. М.: Мир, 1970. С. 414–436. Moshkovskiy Yu.Sh. Application of the Mössbauer effect in biology. In: *Chemical applications of Mössbauer spectroscopy*. Trans. from English. Ed.: V.I. Goldanskiy. Moscow: Mir, 1970. Pp. 414–436. (In Russ.).
 12. Современные методы биофизических исследований. Практикум по биофизике. Под ред. А.Б. Рубина. М.: Высшая школа, 1988. Modern methods of biophysical research. Practicum in biophysics. Ed.: A.B. Rubin. Moscow: Vysshaya shkola, 1988. (In Russ.).
 13. Оштрак М.И. Мёссбауэровская спектроскопия гемоглобинов и железо-декстрановых комплексов с различной молекулярной структурой. Биофизические и биомедицинские аспекты. Дис. ... д-ра физико-математических наук. Екатеринбург, 2000. Oshtrakh M.I. Mössbauer spectroscopy of hemoglobins and iron-dextran complexes with different molecular structures. Biophysical and biomedical aspects. Dis. ... doctor of physical and mathematical sciences. Ekaterinburg, 2000. (In Russ.).
 14. Шпинель В.С. Резонанс гамма-лучей в кристаллах. М.: Наука, 1969. 407 с. Shpinel V.S. Resonance of gamma rays in crystals. Moscow: Nauka, 1969. 407 p. (In Russ.).
 15. Акоев И.Г. Биофизика распознает рак. М.: Наука, 1988. 159 с. Akoev I.G. Biophysics recognizes cancer. Moscow: Nauka, 1988. 159 p. (In Russ.).
 16. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей. *Онкопедиатрия* 2016;3(2):125–32. DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547 Valiev T.T., Kovrigina A.M., Klyuchagina Yu.I., Senderovich A.I. Experience of cytogenetic studies in pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(2):125–32. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547
 17. Русаков В.С. Спецкурс Физические основы и методы мессбауэровской спектроскопии. М., 2011. Rusakov V.S. Special course Physical bases and methods of Mössbauer spectroscopy. Moscow, 2011. (In Russ.).

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность доктору медицинских наук Тимуру Теймуразовичу Валиеву за весьма полезное обсуждение проблем онкологии, советы и помощь в окончательной редакции статьи.

Acknowledgment. The authors express their deep gratitude to Doctor of Medical Sciences Timur Teymurazovich Valiev for a very useful discussion of oncology problems, advice and assistance in the final article version.

Вклад авторов

М.М. Гусейнов: идея метода, проведение эксперимента, обработка результатов, написание текста статьи, оформление рисунков и таблиц; И.К. Камилов: участие в обсуждении результатов;

М.М. Расулов: доставка и подготовка образцов крови для исследования.

Authors' contributions

M.M. Guseynov: the idea of the method, conducting the experiment, processing the results, article writing, making figures and tables;

I.K. Kamilov: participation in results discussion;

M.M. Rasulov: delivery and preparation of blood samples for study.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Гусейнов / M.M. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0002-6570-440X>

М.М. Расулов / M.M. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-7981-2479>

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 Института физики им. Х.И. Амирханова ФГБУН «Дагестанский федеральный исследовательский центр РАН».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kh.I. Amirhanov Institute of Physics, Dagestan Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 20.01.2023. **Принята к публикации:** 29.03.2023.

Article submitted: 20.01.2023. **Accepted for publication:** 29.03.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-80-86



Специфика оказания медицинской помощи в рамках телемедицины у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

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

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

Введение. Медицинская помощь в рамках телемедицинских технологий при плазмоклеточных опухолях оказывается в НИИЦ гематологии с 2018 г. Проводится консультирование больных на уровне «врач–врач» по профилю «гематология». Другой важный аспект применения телемедицины в НИИЦ гематологии – научно-практические и образовательные мероприятия, направленные на развитие дистанционного взаимодействия с медицинскими учреждениями, разработку способов улучшения взаимодействия с «якорными» специализированными медицинскими организациями.

Цель исследования – представить реализацию основных направлений применения телемедицинских технологий на примере парапротеинемических гемобластозов.

Материалы и методы. С октября 2018 г. по октябрь 2022 г. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИЦ гематологии поступило 815 телемедицинских запросов (701 – первичный, 114 – повторных). В 93,6 % случаев телемедицинская консультация требовалась при диагнозе множественная миелома, 2,6 % запросов включали информацию о пациентах с диагнозом солитарная плазмочитома, в единичных случаях региональные гематологи обращались с запросами о больных с диагнозами плазмоклеточный лейкоз, плазмобластная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема.

Результаты. Отмечен ежегодный рост числа телемедицинских консультаций при множественной миеломе. Из 73 регионов-участников наиболее активными явились Тамбовская область, Алтайский край, Владимирская область, Республика Крым, Республика Бурятия, Краснодарский край, Красноярский край. Большая часть консультаций направлена на уточнение тактики лечения множественной миеломы. В 20 и 22 % случаев было рекомендовано проведение терапии соответственно 1-й и 2-й линии. В ответ на 21 % запросов даны рекомендации по терапии множественной миеломы, осложненной двойной и тройной рефрактерностью. В 14 % запросов недостаточная информативность медицинской документации не позволяла высказать адекватное мнение о тактике ведения больного. Госпитализация в НИИЦ гематологии в целях выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток была рекомендована в 10 % случаев. Результат анализа 4 % телемедицинских запросов свидетельствовал о целесообразности проведения паллиативного лечения и локальной лучевой терапии по месту жительства. Основными недостатками запросов являются отсутствие первичной информации при установлении диагноза и сведений по мониторингу течения заболевания на фоне проводимой терапии, а также наличие излишней информации в медицинской документации.

Заключение. Анализ телемедицинского консультирования в области парапротеинемических гемобластозов за 4-летний период указывает на высокую потребность региональных гематологов обсудить тактику терапии с врачами федерального центра. Благодаря телекоммуникационному общению врачей НИИЦ гематологии и региона обеспечивается выполнение полного объема диагностических и лечебных мероприятий, что способствует улучшению качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: телемедицина, плазмоклеточные опухоли, множественная миелома, солитарная плазмочитома

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Специфика оказания медицинской помощи в рамках телемедицины у пациентов с парапротеинемическими гемобластомами. Онкогематология 2023;18(2):80–86. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-80-86

Specifics of the telemedicine in patients with paraproteinemic hemoblastoses

M. V. Soloveva, M. V. Solovev, L. P. Mendeleeva

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

Contacts: Maiia Valer'evna Soloveva *firs-maia@yandex.ru*

Background. Medical care through telemedicine technologies for plasma cell tumors has been provided at the National Medical Research Center for Hematology since 2018. Patients are consulted at the “doctor–doctor” level in the field of “hematology”. Another important aspect of the application of telemedicine at the National Medical Research Center for Hematology is scientific, practical and educational activities aimed at developing remote interaction with medical institutions, developing ways to improve interaction with specialized medical organizations.

Aim. To present the implementation of the main applications of telemedicine technologies on the example of paraproteinemic hemoblastoses.

Materials and methods. From October 2018 to October 2022 the department of hematology and chemotherapy of paraproteinemic hemoblastoses with bone marrow and hematopoietic stem cells transplantation unit of National Medical Research Center for Hematology received 815 telemedicine requests (701 – primary, 114 – repeated). In 93.6 % of cases, telemedicine consultation was required for multiple myeloma, 2.6 % of requests included information about patients with solitary plasmacytoma, in individual cases, regional hematologists made inquiries about patients with plasma cell leukemia, plasmablastic lymphoma, Waldenström’s macroglobulinemia.

Results. There has been an annual increase in the number of telemedicine consultations for multiple myeloma. Of the 73 participating regions, the most active were: Tambov Region, Altai Territory, Vladimir Region, Republic of Crimea, Republic of Buryatia, Krasnodar Territory, and Krasnoyarsk Territory. Most of the consultations are aimed at clarifying the tactics of treating multiple myeloma. In 20 % and 22 % of cases, first- and second-line therapy was recommended. In response to 21 % of requests, recommendations were given for the treatment of multiple myeloma complicated by double and triple refractoriness. In 14 % of requests, insufficient information content of medical documentation did not allow expressing an adequate opinion on the tactics of patient management. Hospitalization at the National Medical Research Center for Hematology for the purpose of autologous hematopoietic stem cells transplantation was recommended in 10 % of cases. An analysis of 4 % of telemedicine requests testified to the expediency of palliative treatment and local radiation therapy at the place of residence. The main disadvantages of requests are the lack of primary information when establishing a diagnosis and information on disease monitoring during therapy, as well as the presence of excessive information in medical records.

Conclusion. An analysis of telemedicine consultations for paraproteinemic hemoblastoses over a 4-year period indicates a high need for regional hematologists to discuss therapy tactics with doctors from the federal center. Through telecommunications between doctors of National Medical Research Center for Hematology and the region, in some cases, the full range of diagnostic and therapeutic measures is ensured, which contributes to improving the quality of medical care.

Keywords: telemedicine, plasma cell neoplasms, multiple myeloma, solitary plasmacytoma

For citation: Soloveva M.V., Solovev M.V., Mendeleeva L.P. Specifics of the telemedicine in patients with paraproteinemic hemoblastoses. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):80–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-80-86

Введение

Прогресс телекоммуникационных и информационных технологий способствовал появлению нового направления в медицинской отрасли – телемедицины. Уже в 1960-х годах развитие космической техники привело к становлению дистанционного взаимодействия. Однако сама идея осуществления медицинской помощи «на расстоянии» появилась гораздо раньше. Так, еще в начале прошлого столетия состоялась первая передача сигналов электрокардиографии посредством телефонной связи [1]. Радио, телеграф и телефон использовались для осуществления телеконсультаций. Первой страной, которая начала активно встраивать телемедицинские технологии в систему здравоохранения, стала Норвегия, что неудивительно с учетом географических особенностей местности. Повышение доступности и распространенности в мире электронных систем связи позволило расширять возможности применения телемедицинских технологий [2]. В некоторых странах Европы применение различных биометрических устройств для удаленного мониторинга за клинико-лабораторными параметрами пациента уже

относятся к рутинной практике. Прогнозируется, что все чаще медицинская помощь пациенту будет оказываться не в клинике, а непосредственно на дому [3, 4].

В нашей стране телемедицинские технологии активно используются для консультации с узкоспециализированными центрами. В практике отечественных педиатров-кардиологов нашел применение метод самоконтроля электрокардиографии, когда результат исследования не только отправляется непосредственно врачу, но и отражается на экране мобильного телефона больного [5]. В НИИЦ эндокринологии оценена возможность применения телемедицинских технологий для дистанционного консультирования детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Показано, что у больных с неудовлетворительным контролем уровня глюкозы в крови дистанционная поддержка позволила улучшить состояние пациентов, корректировать показатели вариабельности глюкозы крови без учащения приступов гипогликемии [6].

Несмотря на доказанную экономическую обоснованность применения телемедицины, ее внедрение

в мире ограничивается различными сдерживающими факторами, например такими как правовые вопросы. Так, отсутствует международная правовая база, регламентирующая порядок работы специалистов, находящихся в разных странах. Важным аспектом является сохранение конфиденциальности больного при передаче данных [7]. Человеческий фактор – другой барьер, ограничивающий развитие телемедицины. Как пациенты, так и врачи нередко выражают недоверие к новым технологиям в оказании медицинской помощи, что в сочетании с недостаточной осведомленностью в IT-сфере мешает поступательному развитию телемедицины. Согласно данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, опубликованным в 2020 г., 62 % россиян информированы о возможности получения медицинской помощи в рамках телемедицины и только 8 % из них получали подобную консультацию [8].

После утверждения Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации с начала 2000 г. начали создаваться региональные телемедицинские центры. Помимо телеконсультаций получили импульс к развитию видеообразовательные семинары, трансляции научно-образовательных конференций, начали проводиться административные видеосовещания. Безусловно, темпы развития телемедицины напрямую зависят от финансово-экономического благополучия региона.

Медицинская помощь в рамках телемедицинских технологий при парапротеинемических гемобластозах оказывается в НМИЦ гематологии с 2018 г. Проводится консультирование на уровне «врач–врач» по профилю «гематология» по запросам медицинских организаций в неотложной и плановой формах. Другой важный аспект применения телемедицины в НМИЦ гематологии – научно-практические мероприятия, направленные на развитие дистанционного взаимодействия с медицинскими учреждениями для улучшения качества медицинской помощи. Кроме этого, в НМИЦ гематологии регулярно проводятся различные образовательные лекции и совещания с применением телемедицинских технологий. Опубликован опыт НМИЦ гематологии по применению телемедицины как инструмента межрегионального дистанционного взаимодействия с профильными медицинскими организациями [9].

Цель исследования – представление реализации основных направлений применения телемедицинских технологий на примере парапротеинемических гемобластозов.

Материалы и методы

С октября 2018 г. по октябрь 2022 г. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии поступило 815 телемедицинских запросов

(701 – первичный, 114 – повторных). В 93,6 % случаев телемедицинская консультация требовалась при множественной миеломе (ММ), 2,6 % запросов включали информацию о пациентах с диагнозом солитарная плазмоцитома. Более редкими поводами для обращения за медицинской помощью в рамках телемедицины послужили такие нозологии, как плазмобластная лимфома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, макроглобулинемия Вальденстрема, неутонченный гемобластоз в сочетании с секрецией моноклонального белка.

Результаты

При анализе данных обращает на себя внимание ежегодный рост числа телемедицинских консультаций (рис. 1), что указывает на высокую потребность региональных врачей-гематологов обсудить сложную клиническую ситуацию с экспертами НМИЦ гематологии.

Запросы отправлялись из 73 субъектов Российской Федерации. На рис. 2 приведены регионы-участники, проявившие наибольшую активность во взаимодействии с НМИЦ гематологии посредством телемедицины.

Мы проанализировали цели отправленных в НМИЦ гематологии телемедицинских запросов. Большая часть консультаций (80 %) направлена на уточнение тактики терапии. В 10 % случаев запрашивалась возможность госпитализации в НМИЦ гематологии для выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 6 % случаев телемедицинский запрос включал необходимость экспертной оценки назначения дорогостоящих препаратов. В целях уточнения диагноза направлено 3 % телемедицинских запросов.

Результаты телемедицинских консультаций представляли собой разнообразный спектр рекомендаций (табл. 1). Так, в 20 и 22 % случаев было рекомендовано проведение терапии 1-й и 2-й линии соответственно. В ответ на 21 % запросов даны рекомендации по терапии ММ с двойной и тройной рефрактерностью.

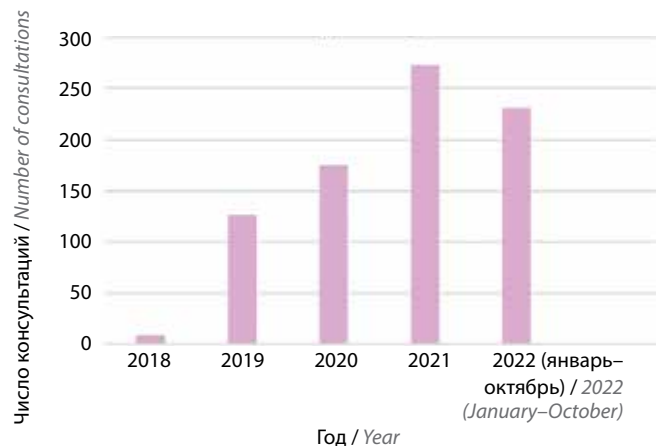


Рис. 1. Количество телемедицинских запросов при парапротеинемических гемобластозах за 4-летний период
 Fig. 1. The number of telemedicine requests for paraproteinemic hemoblastoses over a 4-year period

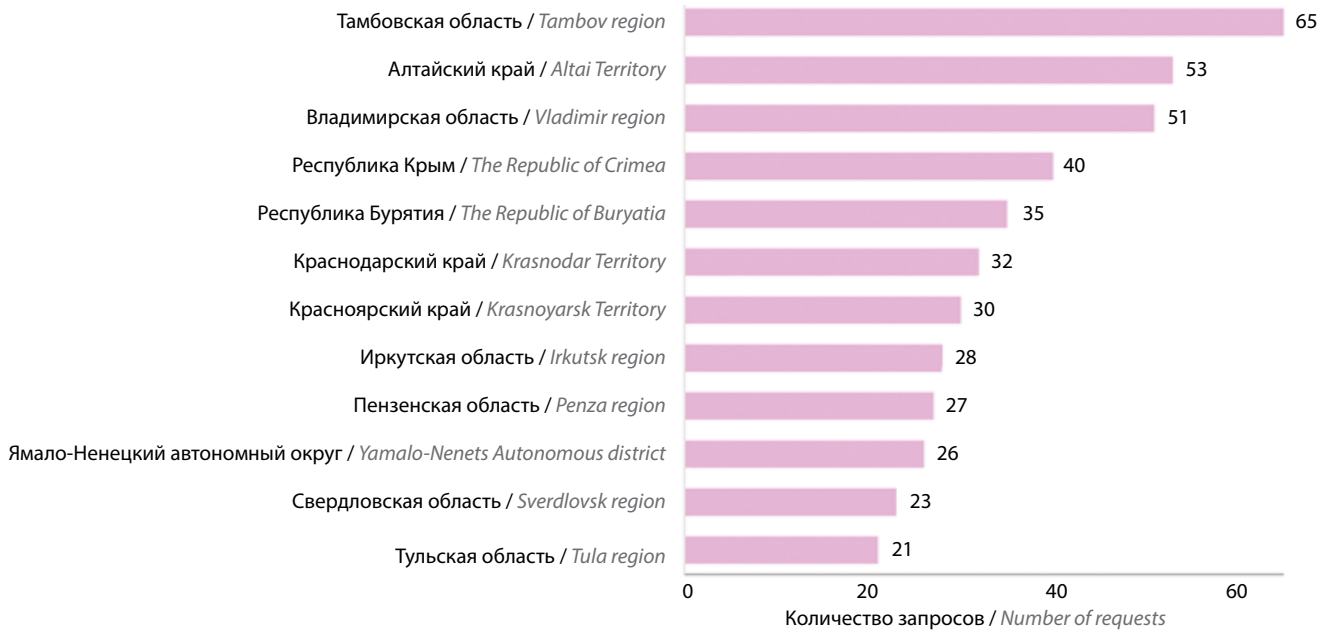


Рис. 2. Регионы, активно участвующие в телемедицинском консультировании
Fig. 2. Regions actively involved in telemedicine consulting

Таблица 1. Спектр рекомендаций по лечению множественной миеломы в результате телемедицинских консультаций
Table 1. Range of recommendations for multiple myeloma treatment as a result of telemedicine consultations

Рекомендации по тактике ведения больного Management recommendations	Частота, % Frequency, %
Лечение 1-го рецидива Treatment tactics for 1 st relapse	22
Терапия двойной и тройной рефрактерности Therapy of double and triple refractoriness	21
Уточнение диагноза и показаний к началу лечения Clarification of diagnosis and indications for treatment	20
Дообследование Additional examination	14
Госпитализация в НМИЦ гематологии для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток Hospitalization at the National Medical Research Center for Hematology for autologous hematopoietic stem cells transplantation	10
Очная консультация в НМИЦ гематологии для уточнения диагноза Face-to-face consultation at the National Medical Research Center for Hematology to clarify the diagnosis	6
Наблюдение по месту жительства Surveillance at the place of residence	3
Паллиативное лечение по месту жительства Palliative care at the place of residence	2
Локальная лучевая терапия Local radiation therapy	2

Анализ медицинской документации 14 % телемедицинских запросов свидетельствовал о необходимости проведения дообследования с последующим повторным обращением за рекомендациями по проведению медицинской помощи.

Госпитализация в НМИЦ гематологии, а также очная консультация в федеральном центре были рекомендованы по результатам анализа 10 и 6 % запросов соответственно. Продолжение динамического наблюдения без лечения было рекомендовано в 3 % запросов. Паллиативное лечение и локальная лучевая терапия были рекомендованы в 4 % телемедицинских запросов.

Мы проанализировали число запросов по диагностике и лечению больных с различными плазмоклеточными опухолями, присланных за 3 полных года функционирования телемедицинского консультирования (табл. 2).

Как видно из табл. 2, значимый ежегодный прирост запросов отмечается только при диагнозе ММ. При других плазмоклеточных опухолях обращения остаются единичными с течением времени, что, вероятно, обусловлено редкостью диагностики в регионах указанных нозологий.

Анализ медицинской документации, направленной в рамках телемедицины, позволил выявить ряд общих проблем. Так, в медицинской документации не всегда указывалась первичная информация при установлении диагноза, не уточнены сроки проведения и эффективность каждой линии лечения. Для парапротеинемических гемобластозов, как и для других онкогематологических заболеваний, крайне важен мониторинг течения заболевания на фоне проводимой терапии. При ММ основным методом контроля, позволяющим уточнить эффективность лечения, является иммунохимическое исследование крови и суточной мочи.

Таблица 2. Количество телемедицинских запросов с информацией о больных с различными плазмноклеточными опухолями за 3-летний период

Table 2. The number of telemedicine requests about patients with various plasma cell tumors over a 3-year period

Год Year	Множественная миелома Multiple myeloma	Моноклональная гаммапатия неопределенного значения Monoclonal gammopathy of undetermined significance	Солитарная плазмоцитома Solitary plasmacytoma	Плазмноклеточный лейкоз Plasma cell leukemia	Плазмобластная лимфома Plasmablastic lymphoma
2019	118	1	2	2	2
2020	164	2	6	0	3
2021	260	1	7	2	1

Один из самых распространенных недочетов, выявленных при рассмотрении телемедицинской документации, — отсутствие мониторинга противоопухолевого ответа. Другая важная проблема — не сформулирована четкая цель консультации, что в сочетании с избыточно представленной (иногда на 10–15 листах) в выписке информацией приводит к увеличению времени, затраченному врачом-экспертом, для работы с присланным телемедицинским запросом. Мы столкнулись также с неверно оформленной документацией. Так, часто отсутствуют подписи заведующих отделением, которые необходимы для функционирования эффективной обратной связи.

Телемедицинские научно-практические мероприятия, проводимые экспертами в области парапротеинемических гемобластозов, направлены на улучшение взаимодействия с регионами, повышение эффективности совместной работы. Так, перед заявочной кампанией в рамках программы «14 высокочастотных нозологий» нами проводились онлайн-совещания. В рамках «живого» общения с главными гематологами субъектов Российской Федерации обсуждались вопросы, касающиеся назначения дорогостоящих препаратов при ММ, что в дальнейшем позволило избежать ошибок при формировании заявки. Образовательные мероприятия в рамках телемедицины позволяют углубить и расширить знания врачей-гематологов в области диагностики и лечения плазмноклеточных опухолей, а также привлечь регионы к сотрудничеству в проведении совместной диагностики и терапии редких нозологий.

Обсуждение

Анализ 4-летнего телемедицинского консультирования в области парапротеинемических гемобластозов позволил нам сформулировать способы улучшения взаимодействия с «якорными» специализированными медицинскими организациями, что было обсуждено в рамках телемедицинского коллоквиума. На телемедицинских совещаниях с регионами было представлено, как важно использовать телемедицину в качестве инструмента для своевременного направления «сложного» больного в НМИЦ гематологии. Был предложен алгоритм действий врача в случае выявления парапро-

теинемического гемобластоза у молодого пациента, а также при возникновении сложностей на этапе диагностики заболевания. Обсуждался важный вопрос целесообразности своевременного направления больного в федеральный центр до начала терапии, поскольку в НМИЦ гематологии может быть применен полный спектр современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также разработана стратегия лечения, включающая высокодозные трансплантационные методики. При своевременном обращении в НМИЦ гематологии удастся заранее спланировать лечебный процесс, программу мониторинга, вовремя определить сроки ауто-ТГСК, а в случае целесообразности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток провести HLA-типирование сиблингов.

Благодаря телекоммуникационному общению врачей НМИЦ гематологии и региона обеспечивается выполнение полного объема диагностических и лечебных мероприятий, которые поочередно проводятся в НМИЦ гематологии и по месту жительства пациента. Функционирование в федеральном центре отлаженной системы амбулаторного наблюдения позволяет рекомендовать оптимальную терапию 2-й и последующих линий, оценивать долгосрочные результаты терапии. Такой подход к лечению пациентов представляется нам наиболее оправданным, так как он позволяет проводить своевременное адекватное лечение на самом высоком уровне. Мы призываем региональных врачей-гематологов к направлению молодых «сложных» больных с впервые диагностированным парапротеинемическим гемобластозом в НМИЦ гематологии для реализации успешной стратегии лечения.

Обращает на себя внимание малый процент запросов для согласования госпитализации на высокодозное трансплантационное лечение — лишь 10 %. Большая часть обращений в рамках телемедицины направлена на согласование тактики 2-й и последующих линий терапии ММ (22 и 21 % соответственно).

Сожаление вызывает тот факт, что ежегодно в НМИЦ гематологии присылается около 2–3 % запросов с информацией о больном, уже нуждающемся в паллиативном лечении. Несмотря на многообразие инновационных лекарственных препаратов, ММ остается

неизлечимым заболеванием. Каждая последующая ремиссия становится менее продолжительной, чем предыдущая, а рефрактерное течение болезни характеризуется селекцией крайне агрессивного опухолевого клона, приводящего к естественному биологическому исходу. В таких случаях не показано применение таргетных препаратов, на фоне которых болезнь продолжает прогрессировать. Очень важным аспектом является рациональное применение новых препаратов у тех больных, которые потенциально ответят на лечение. Ежегодные запросы по некурабельным пациентам свидетельствуют о том, что в регионах остро стоит вопрос о паллиативной помощи. Безусловно, врач-гематолог, много лет занимающийся терапией пациента с ММ, оказывается в сложной этической ситуации, когда он вынужден сообщить больному, что исчерпаны варианты лечения. Однако продолжать терапию, комбинируя инновационные препараты, которые заведомо будут неэффективны, тоже не является верным решением. В этой ситуации востребована служба паллиативной помощи, специалисты которой помогут с ведением некурабельного больного.

Важно, что в 14 % запросов недостаточное качество медицинской документации и отсутствие основных параметров диагностики привели к рекомендации консилиума о проведении дообследования. Более тщательная подготовка телемедицинского запроса приведет к экономии времени врача-эксперта, а обследование больного согласно разработанным клиническим рекомендациям позволит уточнить диагноз и своевременно составить план лечения.

Обращено внимание на рост телемедицинских запросов, включающих медицинскую документацию о больных с диагнозом ММ. Так, если в 2019 г. таких запросов было 118, то в 2021 г. это число увеличилось более чем в 2 раза и составило 260. Логичным было бы предположить, что и при других заболеваниях должна быть похожая картина. Тем не менее только при солитарной плазмочитеме отмечается некоторое увеличение количества запросов за последние 2 года (6–7 в год). По данным литературы, частота встречаемости солитарной плазмочитемы составляет 0,15 на 100 тыс. населения в год [10]. С учетом численности населения России (около 146 млн в 2021 г., по данным Росстата) можно рассчитать примерный показатель заболеваемости. Так, приблизительно 219 человек ежегодно заболевают солитарной плазмочитемой, но только в единичных случаях больные направляются региональными врачами в НМИЦ гематологии на телемедицинскую консультацию. Солитарная плазмочитема — диагноз, который достоверно можно установить лишь после тщательной дифференциальной диагностики с применением полного спектра лабораторных и инструментальных методов исследования. В федеральном центре НМИЦ гематологии в настоящее время проводится клиническое исследование, направленное

на изучение солитарной плазмочитемы с факторами высокого риска ранней трансформации в симптоматическую ММ. В случае подозрения на диагноз солитарная плазмочитема рекомендуется направление больного в НМИЦ гематологии для комплексного полноценного обследования и инициации терапии.

При таких нозологиях, как моноклональная гаммапатия неопределенного значения, плазмочеточный лейкоз, плазмобластная лимфома, обращения остаются единичными. В отношении пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения стоит отметить, что имеет место недостаточная диагностика этого состояния, которое предшествует большинству случаев симптоматической ММ. Становится очевидной необходимость просветительской работы для повышения онконастороженности врачей различных специальностей. Диагностика моноклональной гаммапатии неопределенного значения, тлеющей и симптоматической ММ на ранних стадиях крайне важна для своевременного принятия решения о сроках начала специфической терапии, что повлечет за собой уменьшение частоты осложнений, повышение эффективности лечения. Плазмочеточный лейкоз и плазмобластная лимфома — редко встречающиеся заболевания. Как правило, они дебютируют остро, характеризуются большой опухолевой нагрузкой. Принимая во внимание отсутствие единых стандартов лечения этих нозологий, телемедицинских запросов, касающихся этих заболеваний, должно было бы быть больше.

Основными недостатками запросов являются отсутствие основных лабораторных и инструментальных характеристик диагноза, мониторинга терапии, избыточность информации в медицинской документации.

Заключение

Отмечен ежегодный рост количества запросов при ММ, что свидетельствует о высокой потребности региональных гематологов обсудить терапевтическую тактику с врачами НМИЦ гематологии. Благодаря телекоммуникационному общению врачей НМИЦ гематологии и региона обеспечивается выполнение всего объема диагностических и лечебных мероприятий, что способствует улучшению качества оказываемой медицинской помощи. Проведенный анализ телемедицинского консультирования парапротеинемических гемобластозов позволил обратить внимание на малое число запросов, отправляемых в НМИЦ гематологии для согласования госпитализации на ауто-ТГСК. Нам представляется, что значимая доля запросов должна включать информацию о сложной категории пациентов, отправляемых в НМИЦ гематологии для дифференциальной диагностики и инициации терапии, а также для проведения высокодозного этапа лечения с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

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

1. Einthoven W. The telecardiogram. Archives Internationales de Physiologie 1906;4:132–64.
2. Wootton R., Jebamani L.S., Dow S.A. E-health and the Universitas 21 organization: 2. Telemedicine and underserved populations. J Telemed Telecare 2005;11(5):221–4. DOI: 10.1258/1357633054471812
3. Wootton R., Wu W.I., Bonnardot L. Nucleating the development of telemedicine to support healthcare workers in resource-limited settings: a new approach. J Telemed Telecare 2013;19(7):411–7. DOI: 10.1177/1357633X13506511
4. Heinzlmann P.J., Lugn N.E., Kvedar J.C. Telemedicine in the future. J Telemed Telecare 2005;11(8):384–90. DOI: 10.1177/1357633X0501100802
5. Хомич М.М., Юрьев В.В., Земцовский Э.В. и др. Самоконтроль ЭКГ с помощью ЭКГ-телеметрии в педиатрии. Детская медицина Северо-Запада 2011;2(1):26–30. Khomich M.M., Yuriev V.V., Zemtsovskiy E.V. et al. ECG self-monitoring using ECG telemetry in pediatrics. Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's Medicine of the North-West 2011;2(1):26–30. (In Russ.)
6. Лаптев Д.Н., Петеркова В.А. Использование телемедицины для улучшения гликемического контроля и качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии. Сахарный диабет 2017;20(6):420–6. DOI: 10.14341/DM8677 Laptev D.N., Peterkova V.A. Use of telemedicine improves glycemic control and quality of life in type 1 diabetes children on insulin pump therapy. Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus 2017;20(6):420–6. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM8677
7. Al-Shorbaji N. E-health in the Eastern Mediterranean Region: a decade of challenges and achievements. East Mediterr Health J 2008;14 Suppl:S157–73.
8. Аналитический обзор ВЦИОМ. Телемедицина в России: сегодня и завтра. Доступно по: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/telemedicizina-v-rossii-segodnya-i-zavtra>. Analytical review of the All-Russian Public Opinion Research Center. Telemedicine in Russia: today and tomorrow. Available at: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/telemedicizina-v-rossii-segodnya-i-zavtra>. (In Russ.)
9. Лукина К.А., Зайцев Д.А., Гармаева Т.Ц. и др. Телемедицина как инструмент межрегионального дистанционного взаимодействия с профильными медицинскими организациями субъектов Российской Федерации: 5-летний опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Врач и информационные технологии 2020;(4):68–77. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-4-68-77 Lukina K.A., Zaytcev D.A., Garmayeva T.T. et al. Telemedicine as a tool for remote interaction with regional hospitals: 5-year experience of the National Research Center for Hematology. Vrach i informatsionnye tekhnologii = Medical Doctor and Information Technologies 2020;(4):68–77. (In Russ.). DOI: 10.37690/1811-0193-2020-4-68-77
10. Dimopoulos M.A., Moulopoulos L.A., Maniatis A. et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood 2000;96(6):2037–44.

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи;
 М.В. Соловьев: обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 Л.П. Менделеева: разработка концепции статьи, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.V. Soloveva: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing;
 M.V. Solovev: data processing, analysis and interpretation, article writing;
 L.P. Mendeleeva: concept and design development, editing and final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
 М.В. Соловьев / M.V. Solovev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
 Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

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



Чувствительность *in vitro* цефепима/сульбактама и биापенема в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования

Г.А. Клясова¹, А.В. Фёдорова¹, С.А. Хрульнова¹, И.Н. Фролова¹, А.В. Ветохина², И.В. Молчанова³, О.Ю. Куцевалова⁴

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

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

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

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

Введение. Требование, предъявляемое к назначению антибиотиков в 1-й линии у пациентов с фебрильной нейтропенией, – наличие у них активности против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.

Цель исследования – изучить активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в отношении штаммов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от больных с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к цефепиму/сульбактаму и биапенему в сравнении с антибиотиками, используемыми при фебрильной нейтропении, было проведено среди *Escherichia coli* ($n = 100$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 100$), *Enterobacter cloacae* complex ($n = 30$) и *P. aeruginosa* ($n = 70$), выделенных из гемокультуры (2017–2021 гг.) от пациентов с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции в 4 лечебных учреждениях России. Чувствительность определяли методом серийных микроразведений в бульоне, результаты интерпретировали по критериям CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов США, Clinical and Laboratory Standards Institute) 2022 г. и EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2022 г., для цефепима/сульбактама использовали критерии цефепима. Изучены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК), способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*, МПК₅₀ (МПК антибиотика для 50 % штаммов) и МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90 % штаммов).

Результаты. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом были ниже для *E. coli* без продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) (0,125 мкг/мл против 1 мкг/мл), для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС (0,125 мкг/мл против 2 мкг/мл), для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС (32 мкг/мл против 128 мкг/мл) при сопоставимой частоте устойчивых штаммов. Для *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀ (8 мкг/мл против 32 мкг/мл), так и по меньшей частоте резистентных штаммов по критериям EUCAST (4,3 % против 25,7 %). Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже в 4 раза для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС и для *Enterobacter cloacae* complex, в 2–4 раза для *P. aeruginosa*, в 64 раза для *E. coli* с продукцией БЛРС.

Значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией (0,032 мкг/мл) занимали промежуточную позицию между меропенемом и имипенемом; для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему (0,064 мкг/мл), для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС – минимальными (0,064 мкг/мл) по сравнению с имипенемом и меропенемом; для *E. cloacae* – сопоставимы с меропенемом (0,032 мкг/мл). Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенема значения МПК₅₀/МПК₉₀ биапенема (0,125/16 мкг/мл) были минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл).

Заключение. Продемонстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама и биапенема полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, и по ряду показателей превосходят стандартно используемые препараты.

Ключевые слова: цефепим/сульбактам, биапенем, фебрильная нейтропения, антибиотик

Для цитирования: Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Хрульнова С.А. и др. Чувствительность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2023;18(2): 87–99. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-87-99

***In vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture from patients with hematological diseases: results of a multicenter study**

G.A. Klyasova¹, A.V. Fedorova¹, S.A. Khrulnova¹, I.N. Frolova¹, A.V. Vetokhina², I.V. Molchanova³, O. Yu. Kutsevalova⁴

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

²Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; 100 Yubileynyy Mikrorayon, Irkutsk 664049, Russia;

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

⁴National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

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

Background. Activity against Gram negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*, is required for first line antibiotic therapy in patients with febrile neutropenia.

Aim. To study *in vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *P. aeruginosa* strains in patients with bloodstream infection and hematologic diseases.

Materials and methods. Susceptibility of cefepime/sulbactam and biapenem in comparison to antibiotics used for febrile neutropenia was studied among *Escherichia coli* ($n = 100$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 100$), *Enterobacter cloacae* complex ($n = 30$), and *P. aeruginosa* ($n = 70$) isolated from blood culture (2017–2021) from patients with hematological diseases and infection in 4 Russian hospitals. Activity was determined by broth microdilution method, interpretation was according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2022) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2022) criteria, for cefepime/sulbactam we used cefepime criteria. The values of the minimum inhibitory concentration (MIC), MIC₅₀ and MIC₉₀ were studied.

Results. MIC₉₀ of cefepime/sulbactam were lower in comparison with piperacillin/tazobactam for *E. coli* without extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production (0.125 µg/mL vs 1 µg/mL), *K. pneumoniae* without ESBL-production (0.125 µg/mL vs 2 µg/mL), *K. pneumoniae* with ESBL-production (32 µg/mL vs 128 µg/mL) with comparable frequency of resistant strains. For *P. aeruginosa*, preference of cefepime/sulbactam over piperacillin/tazobactam were found both by lower MIC₉₀ (8 µg/mL vs 32 µg/mL) and by lower frequency of resistant strains according to EUCAST criteria (4.3 % vs 25.7 %). The MIC₉₀ values of cefepime/sulbactam compared to cefepime and ceftazidime were 4 times lower for *K. pneumoniae* with ESBL-production and for *Enterobacter cloacae* complex, 2–4 times lower for *P. aeruginosa*, 64 times lower for *E. coli* with ESBL production.

Values of biapenem MIC₉₀ for *E. coli* without and with ESBL-production (0.032 µg/mL) were in intermediate position between meropenem and imipenem; for *K. pneumoniae* without ESBL-production – identical to imipenem (0.064 µg/mL), for *K. pneumoniae* with ESBL – minimal (0.064 µg/mL) against imipenem and meropenem; for *E. cloacae* – comparable to meropenem (0.032 µg/mL). For *P. aeruginosa* without carbapenemase production, the MIC₅₀/MIC₉₀ values of biapenem (0.125/16 µg/mL) were minimal compared to meropenem (0.25/64 µg/mL) and imipenem (0.5/64 µg/mL).

Conclusion. The favorable *in vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem are fully comply with the requirements for febrile neutropenia.

Keywords: cefepime/sulbactam, biapenem, febrile neutropenia, antibiotic

For citation: Klyasova G.A., Fedorova A.V., Khrulnova S.A. et al. *In vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture from patients with hematological diseases: results of a multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):87–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-87-99

Введение

Современные программы химиотерапии, а также адекватное сопроводительное лечение позволили увеличить выживаемость у пациентов с заболеваниями системы крови. По данным российских многоцентровых

исследований, координируемых нашим центром, долгосрочная (7–10 лет) выживаемость пациентов с острыми миелоидными лейкозами составляет 45 %, с острым лимфобластным лейкозом – 60 %, с острым промиелоцитарным лейкозом – более 90 %, с апластической

анемией — 80 %, при трансплантации костного мозга у больных острыми лейкозами — до 60 % [1]. Наряду с этими достижениями увеличился риск возникновения тяжелых инфекционных осложнений у больных с длительной и выраженной гранулоцитопенией. Особенно высокая частота инфекций наблюдается у больных острыми лейкозами и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Так, у пациентов с *de novo* острыми миелоидными лейкозами развитие инфекций сохраняется высоким на этапе как индукции (98 %), так и консолидации (89 %), при острых лимфобластных лейкозах — на этапе индукции (55 %) [2, 3]. После первой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток инфекции кровотока развиваются у 39,2 % (у 95 из 242) пациентов, частота их возникновения выше в фазу приживления трансплантата, в период нейтропении (31,0 %), но и после приживления трансплантата возможно их развитие, особенно у больных с реакцией «трансплантат против хозяина», и частота составляет 11,8 % [4].

Характерной особенностью возбудителей инфекций в гематологии сегодня является тенденция к увеличению грамотрицательных микроорганизмов, которые составляют от 49 до 57 %, в то время как в 1990-е годы на их долю приходилось около 30 % [4–7]. В этиологии ведущие позиции занимают те же бактерии, что и в более ранний период, — это *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., однако среди них существенно возросла доля штаммов с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам [8]. К наиболее распространенным механизмам резистентности у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* относят продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), которая определяется у 40–60 % штаммов, а в последние годы и продукцию карбапенемаз, особенно среди *K. pneumoniae* с частотой 40–50 % [9].

Требование, предъявляемое к назначению антибиотиков в 1-й линии у пациентов с фебрильной нейтропенией, — наличие у них активности против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. В последние годы в нашей стране в клиническую практику были введены новые антибиотики, такие как цефепим/сульбактам и биапенем.

Цель исследования — изучить активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в сравнении с антибиотиками, используемыми для стартовой терапии инфекций, в отношении штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями в рамках многоцентрового исследования.

Материалы и методы

Источники бактериальных штаммов. В исследование вошли 100 штаммов *E. coli* (2019–2021 гг.), 100 штаммов *K. pneumoniae* (2017–2021 гг.), 30 штаммов *Enterobacter cloacae* complex (2018–2021 гг.) и 70 штаммов *P. aeru-*

ginosa (2018–2021 гг.), выделенные из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на лечении в 4 лечебных учреждениях России (Москва, Иркутск, Челябинск и Ростов-на-Дону). В исследование включали первый штамм, выделенный из гемокультуры от больного. Выделение и первичную идентификацию грамотрицательных микроорганизмов проводили в локальных микробиологических лабораториях. Реидентификацию всех штаммов бактерий и исследование чувствительности к антимикробным препаратам выполняли в отделе микробиологии и антимикробной терапии НМИЦ гематологии (Москва).

Видовая идентификация и хранение штаммов. Идентификацию штаммов до вида в НМИЦ гематологии (Москва) проводили методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) с применением программы MALDI Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше. До момента тестирования изоляты хранили в триптиказо-соевом бульоне (Oxoid, Великобритания) с добавлением 30 % глицерина (Sigma-Aldrich, США) при температуре -70°C .

Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Чувствительность Enterobacterales и *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) с использованием 96-луночных планшетов в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [10]. Интерпретацию результатов определения чувствительности Enterobacterales и *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, колистину и амикацину проводили на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с критериями CLSI (2022) и критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), версия 12.0, 2022) [11]. В качестве сравнения использованы противомикробные препараты, которые назначают в 1-й линии терапии фебрильной нейтропении и имеют критерии интерпретации чувствительности в рекомендациях как CLSI, так и EUCAST.

Для оценки чувствительности к комбинации цефепима и сульбактама у Enterobacterales и *P. aeruginosa* использовали пограничные концентрации для цефепима (критерии CLSI, 2022 и EUCAST, 2022). Для оценки активности биапенема в отношении Enterobacterales и *P. aeruginosa* определяли только значения МПК по причине отсутствия критериев интерпретации результатов

чувствительности по CLSI и EUCAST. Согласно рекомендациям, выделяли следующие категории: чувствительные при стандартном режиме дозирования (Ч), чувствительные при повышенной экспозиции (П) и устойчивые (У). К категории чувствительных при повышенной экспозиции препарата (П) по критериям EUCAST относили значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями чувствительных при стандартном режиме дозирования (Ч) и устойчивых (У).

У всех штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa* были изучены значения МПК₅₀ (МПК антибиотика для 50 % исследованных штаммов) и МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов).

Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC® 25922 и *P. aeruginosa* ATCC® 27853.

Статистическую обработку и анализ результатов определения чувствительности проводили с помощью программы WHONET 2022. При анализе цефепим/сульбактама сравнивали с цефалоспорином (цефтазидим и цефепим) и пиперациллином/тазобактамом, а биापеном — с антипсевдомонадными карбапенемами (имипенем и меропенем).

Фенотипическая детекция бета-лактамаз. Для выявления продукции БЛРС у изолятов Enterobacterales проводили параллельное определение МПК цефтазида и цефотаксима и их комбинаций с клавулановой кислотой [10]. Снижение МПК цефтазида или цефотаксима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора в сравнении со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибиторов свидетельствовало о продукции БЛРС. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC® 25922 и *K. pneumoniae* ATCC® 700603 (SHV-12). На основании фенотипического подтверждения штаммы объединяли в группу с продукцией БЛРС.

Определение генов бета-лактамаз. Исследовали только наличие генов резистентности *bla*_{CTX-M} методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов для выявления генов бета-лактамаз группы CTX-M (Литех, Россия). Определение генов кластеров *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-9} и *bla*_{CTX-M-25} проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров [12]. Амплификацию осуществляли в термоциклере CFX96 Touch (BioRad, США).

Результаты

Исследование чувствительности цефепима/сульбактама и биапенома было проведено среди 300 штаммов, включая *E. coli* без продукции БЛРС ($n = 50$), *E. coli* с продукцией БЛРС ($n = 50$), *K. pneumoniae* без продукции БЛРС ($n = 50$), *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС ($n = 50$), *E. cloacae* complex ($n = 30$), *P. aeruginosa* ($n = 70$). Исследуемые гены *bla*_{CTX-M} были детектированы у 94 % ($n = 47$)

E. coli с продукцией БЛРС и у 92 % ($n = 46$) *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС. Гены *bla*_{CTX-M} у *E. coli* с продукцией БЛРС принадлежали к следующим кластерам — *bla*_{CTX-M-1} (70,2 %; $n = 33$), *bla*_{CTX-M-9} (25,5 %; $n = 12$), *bla*_{CTX-M-2} (2,1 %; $n = 1$), *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{CTX-M-9} (2,1 %; $n = 1$); у *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС — *bla*_{CTX-M-1} (84,8 %; $n = 39$), *bla*_{CTX-M-9} (8,7 %; $n = 4$), *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{CTX-M-9} (6,5 %; $n = 3$). В исследование не включали штаммы с продукцией карбапенемаз. В качестве сравнения использованы наиболее часто применяемые противомикробные препараты при фебрильной нейтропении в 1-й линии — пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, а также амикацин и колистин. Результаты чувствительности исследуемых антибиотиков представлены в таблице.

Все протестированные *E. coli* и *K. pneumoniae* без продукции БЛРС были чувствительными к исследуемым антибиотикам, за исключением колистина. К колистину были резистентными 3 (6 %) штамма *E. coli* (МПК колистина 16, 32 и 128 мкг/мл), у 1 из них был детектирован ген *mcr-1*. Для *E. coli* значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама и цефепима были минимальными и составили по 0,125 мкг/мл для каждого, в то время как для пиперациллина/тазобактама этот показатель был в 8 раз выше и составил 1 мкг/мл. Значения МПК₉₀ биапенома (0,032 мкг/мл) заняли промежуточную позицию между меропенемом (0,008 мкг/мл) и имипенемом (0,064 мкг/мл). Для штаммов *K. pneumoniae* без продукции БЛРС значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефепима/сульбактама составили по 0,125 мкг/мл, а для пиперациллина/тазобактама эти показатели были выше и составили 0,5 мкг/мл (выше в 4 раза) и 2 мкг/мл (выше в 16 раз) соответственно. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ биапенома и имипенема были идентичными (0,032 и 0,064 мкг/мл соответственно), меропенема несколько ниже (0,008 и 0,032 мкг/мл соответственно).

Резистентность *E. coli* с продукцией БЛРС к цефепиму/сульбактаму по критериям CLSI составила 2 % (только 1 штамм), по критериям EUCAST — 6 % (3 штамма) и была сопоставимой с резистентностью к пиперациллину/тазобактаму (2 и 4 % соответственно). Резистентность к цефалоспорином без ингибиторов БЛРС (цефтазидиму и цефепиму) была высокой и варьировала от 36 до 44–48 % соответственно. Значения МПК₅₀ биапенома были идентичны значениям имипенема (0,016 мкг/мл), МПК₉₀ — ниже в сравнении с имипенемом (0,032 мкг/мл против 0,125 мкг/мл) и несколько выше, чем у меропенема (0,016 мкг/мл). Все *E. coli* с продукцией БЛРС были чувствительными к колистину по критериям EUCAST (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,016/0,064 мкг/мл), устойчивость к амикацину составила 2 % по критериям CLSI и 8 % по критериям EUCAST.

Резистентность *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС к цефепиму/сульбактаму была сопоставимой с таковой к пиперациллину/тазобактаму и составила по критериям CLSI и EUCAST 24–28 и 20–28 % соответственно, в то время как для «незащищенных» цефалоспоринов

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам

Antibiotic susceptibility profiles of microorganisms

Антибиотик Antibimicrobial agent	Критерии CLSI, 2022, n (%) CLSI criteria, 2022, n (%)			Критерии EUCAST, 2022, n (%) EUCAST criteria, 2022, n (%)			МПК, мкг/мл MIC, µg/mL	
	Ч S	П I	У R	Ч S	П I	У R	50 %	90 %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Escherichia coli</i> без продукции БЛРС (n = 50) <i>Escherichia coli</i> without ESBL-production (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,25	1
Цефтазидим Ceftazidime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Цефепим Cefepime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Амикацин Amikacin	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	2	8
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,016	0,064
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,008
Биапенем Biapenem	–	–	–	–	–	–	0,008	0,032
Колистин Colistin	–	47 (94)	3 (6)	47 (94)	0	3 (6)	0,032	0,5
<i>Escherichia coli</i> с продукцией БЛРС (n = 50) ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	46 (92)	3 (6)	1 (2)	31 (62)	16 (32)	3 (6)	1	2
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	48 (96)	1 (2)	1 (2)	48 (96)	0	2 (4)	0,5	2
Цефтазидим Ceftazidime	28 (56)	4 (8)	18 (36)	13 (26)	15 (30)	22 (44)	4	32
Цефепим Cefepime	22 (44)	10 (20)	18 (36)	19 (38)	7 (14)	24 (48)	4	128
Амикацин Amikacin	48 (96)	1 (2)	1 (2)	46 (92)	0	4 (8)	2	8
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,016	0,125
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,016
Биапенем Biapenem	–	–	–	–	–	–	0,016	0,032
Колистин Colistin	–	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,016	0,064

Продолжение таблицы

Continuation of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> без продукции БЛРС (n = 50) <i>Klebsiella pneumoniae</i> without ESBL-production (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,5	2
Цефтазидим Ceftazidime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Цефепим Cefepime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Амикацин Amikacin	50 (100)	0	0	49 (98)	0	1 (2)	1	2
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,032	0,064
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,032
Биапенем Biapenem	–	–	–	–	–	–	0,032	0,064
Колистин Colistin	–	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,032	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> с продукцией БЛРС (n = 50) ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	36 (72)	2 (4)	12 (24)	13 (26)	23 (46)	14 (28)	2	32
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	36 (72)	4 (8)	10 (20)	36 (72)	0	14 (28)	2	128
Цефтазидим Ceftazidime	10 (20)	3 (6)	37 (74)	6 (12)	4 (8)	40 (80)	32	128
Цефепим Cefepime	7 (14)	3 (6)	40 (80)	3 (6)	5 (10)	42 (84)	128	128
Амикацин Amikacin	43 (86)	3 (6)	4 (8)	40 (80)	0	10 (20)	2	32
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,064	0,125
Меропенем Meropenem	49 (98)	0	1 (2)	49 (98)	1 (2)	0	0,016	0,125
Биапенем Biapenem	–	–	–	–	–	–	0,016	0,064
Колистин Colistin	–	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,064	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (n = 30)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	29 (96,7)	1 (3,3)	0	26 (86,7)	4 (13,3)	0	0,125	2
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	29 (96,7)	0	1 (3,3)	29 (96,7)	0	1 (3,3)	0,25	1

Окончание таблицы

End of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цефтазидим Ceftazidime	26 (86,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	25 (83,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	0,25	8
Цефепим Cefepime	26 (86,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	26 (86,7)	0	4 (13,3)	0,125	8
Амикацин Amikacin	30 (100)	0	0	29 (96,7)	0	1 (3,3)	1	4
Имипенем Imipenem	30 (100)	0	0	30 (100)	0	0	0,064	0,125
Меропенем Meropenem	30 (100)	0	0	30 (100)	0	0	0,008	0,032
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,016	0,032
Колистин Colistin	—	28 (93,3)	2 (6,7)	28 (93,3)	0	2 (6,7)	0,032	0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 70)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	63 (90,0)	4 (5,7)	3 (4,3)	—	67 (95,7)	3 (4,3)	2	8
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	52 (74,3)	15 (21,4)	3 (4,3)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	4	32
Цефтазидим Ceftazidime	46 (65,7)	9 (12,9)	15 (21,4)	—	46 (65,7)	24 (34,3)	2	32
Цефепим Cefepime	52 (74,3)	11 (15,7)	7 (10,0)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	2	16
Амикацин Amikacin	61 (87,1)	3 (4,3)	6 (8,6)	61 (87,1)	0	9 (12,9)	2	32
Имипенем Imipenem	51 (72,9)	1 (1,4)	18 (25,7)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	0,5	64
Меропенем Meropenem	51 (72,9)	3 (4,3)	16 (22,9)	51 (72,9)	4 (5,7)	15 (21,4)	0,25	64
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,125	16
Колистин Colistin	—	70 (100)	0	70 (100)	0	0	0,5	1

Примечание. CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов США; EUCAST – Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам; МПК – минимальная подавляющая концентрация; Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; П – чувствительные при повышенной экспозиции (EUCAST) или промежуточные (CLSI); У – устойчивые; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

Note. CLSI – USA Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC – minimum inhibitory concentration; S – susceptible, standard dosing regimen; I – susceptible, increased exposure (EUCAST) or intermediate (CLSI); R – resistant; ESBL – extended spectrum beta-lactamase.

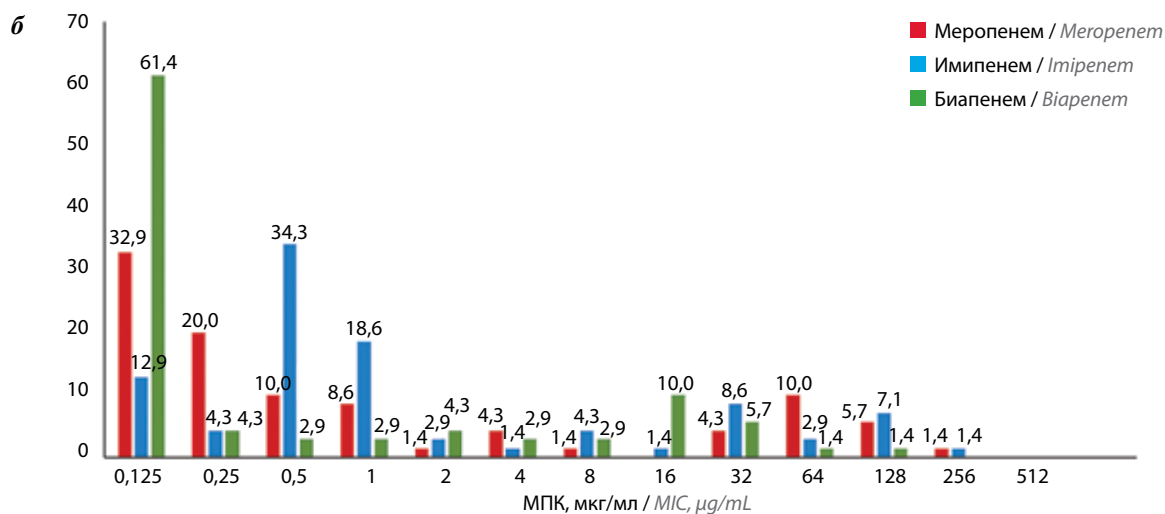
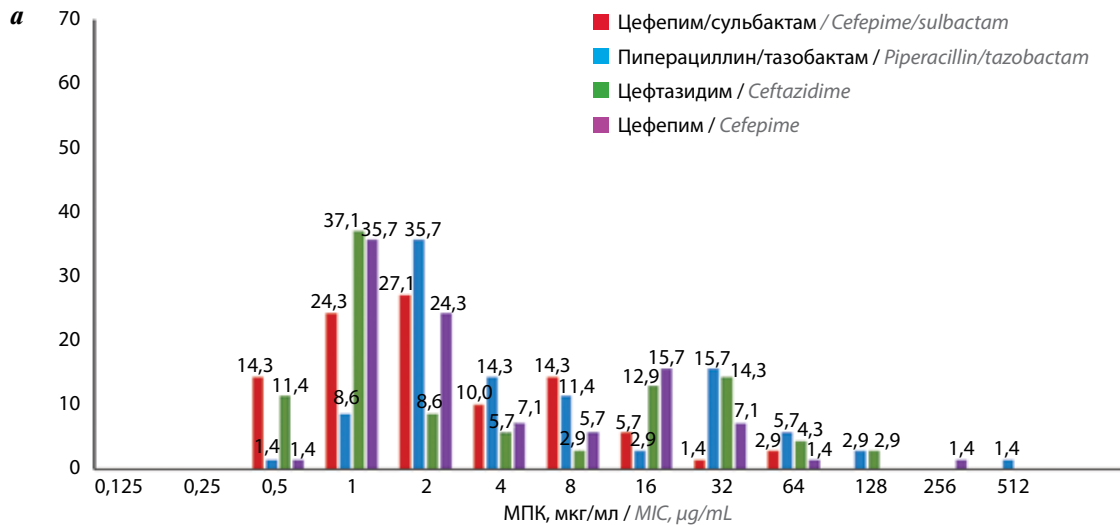
устойчивость составляла 74–84 % (см. таблицу). Для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС значения МПК₉₀ биапенема были определены минимальными (0,064 мкг/мл) против имипенема (0,125 мкг/мл) и меропенема (0,125 мкг/мл). Все штаммы по критериям EUCAST были чувствительными к колистину, резистентность к амикацину составила 8 % по критериям CLSI и 20 % по критериям EUCAST.

Не выявлено резистентных штаммов *E. cloacae* к цефепиму/сульбактаму, в то время как для «незащищенных» цефалоспоринов этот показатель составил 10,0–13,3 %. Все штаммы были чувствительными к антипсевдомонадным карбапенемам, значения МПК₉₀ были сопоставимыми для биапенема и меропенема (0,032 мкг/мл) и несколько выше для имипенема (0,125 мкг/мл). К колистину были устойчивыми 2 штамма

E. cloacae (МПК колистина 8 и 128 мкг/мл), к амикацину – 1 штамм.

По критериям EUCAST у *P. aeruginosa* существует категория «чувствительные» только для колистина, амикацина, меропенема, цефтазида/авибактама и цефтолозана/тазобактама. Остальные антибиотики имеют только категорию «чувствительные при повышенной экспозиции препарата», что означает высокую вероятность эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата вследствие удлинения инфузии или увеличения дозы антибиотика. Все *P. aeruginosa* были чувствительными к колистину согласно критериям EUCAST. По критериям CLSI не выявлено штаммов, устойчивых к колистину, и все они были отнесены в категорию «промежуточные». Для колистина при анализе по CLSI отсутствуют критерии для категории «чувствительные», в комментариях к препарату отмечена необходимость введения нагрузочной дозы и использования в максимально допустимой дозировке

в лечении. К амикацину были устойчивыми 8,6 % *P. aeruginosa* по CLSI, 12,9 % – по EUCAST. Среди бета-лактамовых антибиотиков, включая антипсевдомонадные цефалоспорины, минимальная частота резистентности была определена к цефепиму/сульбактаму и составила всего 4,3 % по критериям CLSI и EUCAST. По критериям EUCAST наиболее высокая доля устойчивых *P. aeruginosa* была определена к цефтазидиму (34,3 %), далее следовали имипенем, цефепим и пиперациллин/тазобактам (по 25,7 %), меропенем (21,4 %) и амикацин (12,9 %); по критериям CLSI распределение антибиотиков по этому параметру было следующим – пиперациллин/тазобактам (4,3 %), амикацин (8,6 %), цефепим (10,0 %), цефтазидим (21,4 %), меропенем (22,9 %), имипенем (25,7 %). Значения МПК₅₀, равные 2 мкг/мл, были характерны для цефепима/сульбактама, цефепима и цефтазида, в то время как МПК₉₀ цефепима/сульбактама (8 мкг/мл) были минимальными в этой группе антибиотиков. Показатели



Распределение значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) антимикробных препаратов среди *Pseudomonas aeruginosa*: а – значения МПК цефепима/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, цефтазида и цефепима; б – значения МПК меропенема, имипенема и биапенема
Distribution of the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics among *Pseudomonas aeruginosa*: а – cefepime/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ceftazidime and cefepime; б – meropenem, imipenem and biapenem

МПК₅₀/МПК₉₀ биापенема (0,125/16 мкг/мл) для *P. aeruginosa* оказались минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл). Распределение значений МПК противомикробных препаратов среди *P. aeruginosa* представлено на рисунке.

Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом для штаммов *E. coli* с продукцией БЛРС были в 64 раза ниже (2 мкг/мл против 128 мкг/мл), для *K. pneumoniae* — в 4 раза ниже (32 мкг/мл против 128 мкг/мл), для *Enterobacter cloacae* complex — в 4 раза ниже (2 мкг/мл против 8 мкг/мл), для *P. aeruginosa* — в 2 раза ниже (8 мкг/мл против 16 мкг/мл).

Обсуждение

Повсеместное распространение резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных гемобластозами способствовало пересмотру «классической» стратегии назначения противомикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ESCIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [13], опубликованных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации в назначении противомикробных препаратов у больных с лихорадкой и ожидаемой нейтропенией длительностью от 7 дней и более. До этого подход деэскалации в назначении антибиотиков применялся лишь у тяжелых больных в отделениях реанимации.

Требование, предъявляемое к антибиотикам 1-й линии в обоих режимах при фебрильной нейтропении, — это наличие у них активности в отношении Enterobacterales и *P. aeruginosa*. Для режима деэскалации при выборе антибиотика обращают дополнительное внимание на механизмы резистентности. Так, классический эскалационный подход подразумевает назначение на начальном этапе инфекции цефалоспорины 3–4-го поколений (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим) или пиперациллина/тазобактама в моноварианте. Модификация антимикробной терапии (добавление или замена антибиотиков 1-го этапа) проводится на основании клинических или микробиологических результатов исследования. При деэскалационном подходе в качестве препаратов 1-го этапа рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae*, такие как карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание бета-лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем может быть проведена деэскалация противомикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. Выбор того или иного подхода согласно рекомендациям ESCIL-4 базируется на результатах локальной эпидемиологии возбудителей инфекций. Так, эскалационный подход применим в центрах с не-

высокой частотой выделения полирезистентных бактерий и используется у больных с неосложненным инфекционным процессом без колонизации слизистых оболочек полирезистентными бактериями или не имевших в анамнезе инфекций, вызванных данными микроорганизмами (уровень доказательности ВП). Соответственно, деэскалационный подход может быть использован в центрах с высокой частотой детекции полирезистентных микроорганизмов, у больных с колонизацией такими бактериями, у больных с септическим шоком или тяжелой пневмонией (уровень доказательности ВП).

Известно, что широкое применение карбапенемов в клинике не лишено недостатков и приводит к селекции других полирезистентных бактерий, таких как Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Потенциальную альтернативу карбапенемам в лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, могут составлять ингибитор-защищенные бета-лактамы, и в нашем исследовании отмечена активность *in vitro* цефепима/сульбактама и пиперациллина/тазобактама, причем значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама для *E. coli* без продукции БЛРС, *K. pneumoniae* с продукцией и без продукции БЛРС, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* были ниже значений МПК₉₀ пиперациллина/тазобактама. Среди *E. coli* с продукцией БЛРС устойчивыми были к цефепиму/сульбактаму 2–6 % штаммов, к пиперациллину/тазобактаму — 2–4 %; среди *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС этот показатель был выше и составлял 24–28 и 20–28 % соответственно.

Цефепим/сульбактам был разработан в 2006 г. и исследован отечественными учеными, а в декабре 2018 г. одобрен Минздравом России для медицинского применения [14]. Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспорины и ингибитора бета-лактамаз сульбактама. По сравнению с цефалоспоринами 3-го поколения цефепим характеризуется более высокой активностью против Enterobacterales, большей стабильностью к бета-лактамазам классов А и С, а также повышенной активностью против грамположительных бактерий — стафилококков (сравнимой с активностью цефазолина) и стрептококков (сравнимой с активностью аминопенициллина). Сульбактам является ингибитором в отношении бета-лактамаз, но в отличие от других структур этого уровня обладает также природной активностью против *A. baumannii* и *Bacteroides fragilis*. Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г. В регистрационных исследованиях было доказано, что добавление сульбактама к цефепиму в соотношении 1:1 существенно повышает чувствительность грамотрицательных бактерий к цефепиму [14]. Так, для штаммов *E. coli* значения МПК₉₀ цефепима составили 128 мг/л, а для комбинации цефепима с сульбактамом — в 16 раз меньше (8 мг/л). Сходные данные по

снижению МПК₉₀ цефепима/сульбактама были получены для *K. pneumoniae* (32 и 16 мг/л), *Proteus mirabilis* (32 и 2 мг/л), *A. baumannii* (256 и 16 мг/л), *P. aeruginosa* (32 и 16 мг/л) [14].

В нашем исследовании при сравнении ингибитор-защищенных антибиотиков отмечены более низкие значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом для штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* как с продукцией БЛРС, так и без продукции БЛРС при сопоставимой доле детекции устойчивых штаммов. Среди *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀ (8 мкг/мл против 32 мкг/мл), так и по меньшей доле резистентных штаммов при анализе по критериям EUCAST (4,3 % против 25,7 %). Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже в 4 раза для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС (32 мкг/мл против 128 мкг/мл соответственно) и для *Enterobacter cloacae* complex (2 мкг/мл против 8 мкг/мл), в 2–4 раза ниже для *P. aeruginosa* (8 мкг/мл против 16 мкг/мл и 8 мкг/мл против 32 мкг/мл). Для *E. coli* с продукцией БЛРС отличия по значениям МПК₉₀ цефепима/сульбактама (2 мкг/мл) в сравнении с цефепимом (128 мкг/мл) были в 64 раза ниже. Продемонстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, подтверждая тем самым возможность его применения.

Цефепим и сульбактам характеризуются сходными параметрами фармакокинетики, хорошо распределяются в организме человека, и в большинстве тканей достигается терапевтический уровень концентраций, включая органы брюшной полости и малого таза (исключение — предстательная железа), поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути, почки, легкие и бронхи. Показатель проникновения в спинномозговую жидкость при менингите составляет около 33 % для цефепима и сульбактама, что также делает возможным достижение терапевтических концентраций в ликворе [14]. Отмечена высокая клиническая эффективность цефепима/сульбактама (78,4–90,3 %) в лечении тяжелых инфекций у больных негематологического профиля [15]. Также было отмечено, что при использовании цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемом при сопоставимой клинической эффективности достоверно реже возникали суперинфекции (22,2 и 53,3 % соответственно; $p = 0,001$), вызванные полирезистентными бактериями *K. pneumoniae*, *A. baumannii* [16].

Клиническая эффективность цефепима на этапе введения его в клиническую практику в 90-е годы XX века была оценена во многих исследованиях у пациентов с фебрильной нейтропенией. Дозирование цефепима при фебрильной нейтропении проводилось по 2 г каждые 12 ч или по 2 г каждые 8 ч, суммарная

суточная доза варьировала от 4 до 6 г/сут [17]. Исследования цефепима проводили в сравнении с цефтазидимом, пиперациллином/тазобактамом, карбапенемами. Так, в многоцентровом исследовании французских ученых, включившем 400 пациентов с фебрильной нейтропенией, клиническая эффективность цефепима (назначение по 2 г каждые 12 ч) была сопоставимой с имипенемом (50 мг/сут): 95 и 90 % соответственно [18]. В рекомендациях ESCIL допустимо назначение цефепима при фебрильной нейтропении, однако только в странах с низкой частотой детекции БЛРС у Enterobacterales. В России частота обнаружения Enterobacterales с продукцией БЛРС является высокой, и применение цефалоспоринов 3–4-го поколений (цефепим, цефтазидим) без ингибиторов бета-лактамаз в 1-й линии не оправданно, замену им должны составить ингибитор-защищенные препараты, включая цефепим/сульбактам. В инструкции по медицинскому применению цефепима/сульбактама представлено показание «фебрильная нейтропения».

Другой исследуемый нами антибиотик — биапенем. Препарат относится к группе карбапенемов, более стабилен к почечной дегидропептидазе по сравнению с имипенемом, меропенемом [19, 20], имеет такое важное отличие от имипенема и некоторых других бета-лактамов, как полное отсутствие судорожной активности. Характерно для биапенема в сравнении с другими карбапенемами крайне низкое связывание с альбумином в плазме крови, что приводит к более предсказуемой фармакокинетике биапенема у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, с септическим шоком и белковым дефицитом, который является частым в гематологии. Также у биапенема отмечена более низкая частота побочных эффектов в сравнении с другими карбапенемами [21–24].

Среди карбапенемов наибольшей активностью против грамотрицательных бактерий обладают меропенем и дорипенем, против грамположительных бактерий — имипенем. В обзорной статье по биапенему указано, что он сочетает свойства высокой активности против грамположительных бактерий, как у имипенема, и высокой активности против грамотрицательных бактерий, сходной с меропенемом и дорипенемом [25]. Показано, что активность биапенема против грамотрицательных бактерий была одинакова с дорипенемом и меропенемом, но значения МПК₉₀ в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* у биапенема были ниже. У биапенема по сравнению с другими карбапенемами отмечен наиболее высокий бактерицидный эффект против *P. aeruginosa*, включая штаммы, формирующие биопленки; против анаэробных бактерий выявлена сходная активность всех карбапенемов [25]. Также исследователями было отмечено, что среди карбапенемов биапенем проявляет наибольшую стабильность к карбапенемазам, включая Enterobacterales с продукцией металлокарбапенемаз [26].

В нашем исследовании значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией

(0,032 мкг/мл) занимали промежуточную позицию между меропенемом (0,008 и 0,016 мкг/мл соответственно) и имипенемом (0,064 и 0,125 мкг/мл); для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему (0,064 мкг/мл), а у меропенема – были несколько ниже (0,032 мкг/мл); для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС – минимальными (0,064 мкг/мл) против имипенема (0,125 мкг/мл) и меропенема (0,125 мкг/мл); для *E. cloacae* – сопоставимы с меропенемом (0,032 мкг/мл) и несколько выше у имипенема (0,125 мкг/мл). Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенема значения МПК₅₀/МПК₉₀ биапенема (0,125/16 мкг/мл) были минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл).

Клиническая эффективность биапенема была оценена во многих исследованиях при тяжелых инфекциях и оказалась сопоставимой с другими карбапенемами (имипенем, меропенем) при более низкой частоте побочных эффектов при сравнении с имипенемом (1,9 % против 6,3 %) [23, 27–29].

Доза применения биапенема в гематологии составляет 1200 мг/сут, введение 2 раза в сутки в виде продленной инфузии в течение 2–3 ч; при сепсисе и септическом шоке адекватным будет более частое введение – по 300 мг (оптимально с первой нагрузочной дозой 600 мг) с интервалом 6 ч [25].

В гематологии применение биапенема, как и других антипсевдомонадных карбапенемов, показано как при целевой терапии тяжелых микробиологически подтвержденных инфекций, так и эмпирически в режиме деэскалации. В режиме деэскалации назначение биапенема может быть как в моноварианте, так и в сочетании с аминогликозидами, или колистином (полимиксином), или антибиотиками с активностью против грамположительных бактерий (даптомицин, линезолид и др.). В то же время назначение всех антипсевдомонадных карбапенемов в режиме стартовой терапии должно быть ограничено по причине постоянно увеличива-

ющейся резистентности к антибиотикам, и в реальной клинической практике все-таки должен преобладать режим эскалации с применением актуально активных ингибитор-защищенных бета-лактамов, включая цефепим/сульбактам.

Заключение

Результаты проведенного исследования чувствительности *in vitro* продемонстрировали преимущество исследуемых антибиотиков для ряда микроорганизмов. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама были ниже в сравнении с пиперациллином/тазобактамом для *E. coli* без продукции БЛРС, *K. pneumoniae* с продукцией и без продукции БЛРС при сопоставимой частоте устойчивых штаммов. Для *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀, так и по меньшей частоте резистентных штаммов. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже для всех исследуемых микроорганизмов, за исключением *E. coli* без продукции БЛРС.

Значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией занимали промежуточную позицию между меропенемом и имипенемом; для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему, для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС – минимальными против имипенема и меропенема; для *E. cloacae* – сопоставимы с меропенемом. Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенема значения МПК₉₀ биапенема были в 4 раза ниже таковых у меропенема и имипенема.

Продemonстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама и биапенема полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, и по ряду показателей превосходят стандартно используемые препараты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В. и др. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. Клиническая онкогематология 2022;15(1):1–15. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
Parovichnikova E.N., Garmayeva T.Ts., Lazareva O.V. et al. A rationale for a new operational integrated quality and efficiency index for assessing the performance of hematological services in constituent entities of the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2022;15(1):1–15. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
2. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15
3. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. Онкогематология 2017;12(3):31–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(3):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40
4. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15

4. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
Akmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
5. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):11–8.
Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multicenter cooperative study. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.).
6. Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А. и др. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2022;24(4):375–82. DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.375-382
Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Sinaev A.A. et al. Epidemiology and impact of colonization by multidrug-resistant Gram-negative bacteria on bloodstream infections in early phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022;24(4):375–82. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.375-382
7. Puerta-Alcalde P., Cardozo C., Marco F. et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):603–12. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3
8. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646
9. Алгоритмы диагностики и программная терапия заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Diagnostic algorithms and program therapy for hematological diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd edn. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2022.
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. Pp. 1–108. Available at: www.eucast.org.
12. Woodford N., Fagan E.J., Ellington M.J. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):154–5. DOI: 10.1093/jac/dki412
13. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
14. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжелых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотерапия* 2021;66(3–4):82–98. DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98
Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Cefepime/sulbactam — a new innovative antibiotic for in-hospital treatment of severe infections and the implementation of carbapenem-replacement strategy to contain antibiotic resistance. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2021;66(3–4):82–98. (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98
15. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия* 2020;65(11–12):49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58
Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. et al. An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the cefepime/sulbactam antibiotic (Maxictam®-AF) in patients with intra abdominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2020;65(11–12):49–58. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58
16. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В. и др. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим+[сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология* 2020;(3):59–69. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003159
Suvorova M.P., Bykov A.O., Yakovlev S.V. et al. Effectiveness, safety and risk of selection of carbapenem-resistant bacteria in the treatment of severe in-hospital infections with cefepime/sulbactam in comparison with carbapenems. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2020;(3):59–69. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202003159
17. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47(3):471–505. DOI: 10.2165/00003495-199447030-00007
18. Biron P., Fuhrmann C., Cure H. et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998;42(4):511–8. DOI: 10.1093/jac/42.4.511
19. Hikida M., Kawashima K., Yoshida M., Mitsuhashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(2):129–34. DOI: 10.1093/jac/30.2.129
20. Li W., Jiao Z., Liu Y. et al. Role of organic anion transporter 3 in the renal excretion of biapenem and potential drug-drug interactions. *Eur J Pharm Sci* 2021;162:105814. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105814
21. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., Williams P.D. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett* 1995;76(3):239–43. DOI: 10.1016/0378-4274(95)80008-2
22. Hikida M., Masukawa Y., Nishiki K., Inomata N. Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 beta-methyl carbapenem antibiotic: inhibition of gamma-aminobutyric acidA, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(2):199–202. DOI: 10.1128/AAC.37.2.199
23. Matsumoto F., Inoue M., Sakurai I. et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in lower respiratory infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:45–67.
24. Tarao F., Miura T., Saito A. et al. Pharmacokinetic study of biapenem. *Jpn J Chemother* 1996;44(10):769–75.
25. Яковлев С.В., Суворова М.П. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(5–6):81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91

- Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. Clinical pharmacologists' point of view. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(5–6):81–91. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91
26. Ageevets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A. и др. Сравнительная активность карбапенемовых антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(1–2):9–15. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
- Ageevets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A. et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(1–2):9–15. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
27. Jia B., Lu P., Huang W. et al. A multicenter, randomized controlled clinical study on biapenem and imipenem/cilastatin injection in the treatment of respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy* 2010;56(4):285–90. DOI: 10.1159/000319952
28. Wang X., Zhang X., Zong Z. et al. Biapenem Study Collaborative Group. Biapenem *versus* meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Indian J Med Res* 2013;138(6):995–1002.
29. Yang F., Zhao X., Wu J.F. et al. A multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial to compare biapenem with meropenem in the treatment of bacterial pneumonia and urinary tract infections. *Chin J Infect Chemother* 2007;7(2):73–8.

Вклад авторов

Г.А. Клясова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.В. Фёдорова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.А. Хрульнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.Н. Фролова, А.В. Ветохина, И.В. Молчанова, О.Ю. Кутсевалова: получение данных для исследования.

Authors' contributions

G.A. Klyasova: research design development, data analysis, article writing;
A.V. Fedorova: research design development, obtaining data for analysis, data analysis;
S.A. Khrulnova: obtaining data for analysis, data analysis;
I.N. Frolova, A.V. Vetokhina, I.V. Molchanova, O.Yu. Kutsevalova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>
А.В. Фёдорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>
С.А. Хрульнова / S.A. Khrulnova: <https://orcid.org/0000-0002-1127-3333>
И.Н. Фролова / I.N. Frolova: <https://orcid.org/0000-0001-9308-9259>
О.Ю. Кутсевалова / O.Yu. Kutsevalova: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

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.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-100-110



Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов

В.Р. Янбухтина¹, И.С. Зюзгин², Т.В. Шнейдер³, П.К. Хорошева¹, А.А. Зверькова², И.А. Боровичков³, Г.Б. Кучма⁴, Е.А. Кулагин¹, Л.В. Стельмах¹, А.Г. Смирнова¹, Ю.Ю. Власова¹, Е.В. Морозова¹, Ю.Д. Рабик¹, И.С. Моисеев¹, В.И. Трофимов¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45;

⁴ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23

Контакты: Валерия Рустамовна Янбухтина ianbukhtina.valeria@mail.ru

Введение. Оценка поражения легких у пациентов онкогематологического профиля является значимой проблемой, поскольку спектр причин патологических изменений широк и включает легочные инфекции, инфильтрацию опухолевыми клетками, кардиогенный и некардиогенный отек легких, облитерирующий бронхолит, интерстициальный пневмонит, постлучевой пневмофиброз и поствоспалительный пневмофиброз, легочные васкулопатии и плевральный выпот. На настоящий момент не существует утвержденных рекомендаций с критериями дифференциальной диагностики этих состояний, в частности с отличиями наиболее частого осложнения терапии в виде легочных инфекций от малоизученного лекарственно-опосредованного токсического поражения.

Цель исследования – выявление критериев пневмотоксичности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с легочными инфекциями, развивающимися на фоне применения химиотерапии, по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 38 пациентов с цитотоксическим и аутоиммунным поражением легких, вызванным специфической лекарственной терапией (1-я группа), в группу сравнения – 38 пациентов с инфекционным поражением, получающих те же противоопухолевые препараты (2-я группа). Ретроспективно были изучены данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований и стандартных лабораторных тестов. Для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий, критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении токсического поражения проводили ROC-анализ.

Результаты. Среди пациентов с токсическим поражением легких преобладали больные с лимфомами (63 %). У пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, срок развития токсических осложнений составил от 35 до 1289 дней, инфекционных – от 4 до 43 дней. Выявлены статистически значимые различия в наличии у пациентов сопутствующего состояния измененного иммунного ответа: у 32 % больных 1-й группы против 5 % пациентов 2-й группы в анамнезе наблюдались аллергические реакции, а также в 1-й группе, в отличие от 2-й, были зафиксированы аутоиммунные заболевания. Ведущим симптомом у пациентов 1-й группы была одышка, которая отмечалась в 68 % случаев, во 2-й – повышение температуры тела, наблюдавшееся в 92 % случаев; также частым симптомом был кашель – у 19 и 13 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. У 58 % пациентов 2-й группы выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита, в 1-й группе подобное осложнение не встречалось. Наиболее частым рентгенологическим паттерном (по 71 % случаев в каждой группе) было затемнение легочной ткани по типу «матового стекла», у пациентов 2-й группы часто сочетающееся с инфильтративными изменениями и утолщением стенок бронхов (в 53 и 42 % случаев соответственно). Среди лабораторных результатов наибольшие различия между группами наблюдались в уровне лейкоцитов (со средним уровнем 6×10^9 /л в 1-й группе против $2,5 \times 10^9$ /л во 2-й группе), эозинофилов (со средним количеством 3,6 % в 1-й группе против 1,75 % во 2-й группе), С-реактивного белка (со средним уровнем 52,4 мг/л в 1-й группе против 146,7 мг/л во 2-й группе) и креатинина (со средним количеством 0,085 ммоль/л в 1-й группе против 0,071 ммоль/л во 2-й группе).

Заключение. Полученные данные указывают на ценность сбора анамнеза и важность проведения дополнительных исследований у пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированное поражение легких, а также определяют группы риска. На основании выявленных различий предложена шкала для дифференциальной диагностики лекарственного токсического и инфекционного поражения легких с высокой чувствительностью и специфичностью,

которая включает результаты общедоступных методов исследования. Актуален дальнейший поиск более специфичных, но в то же время универсальных для различных препаратов критериев токсического поражения легких.

Ключевые слова: онкогематология, пневмотоксичность, инфекционное поражение легких, дифференциальная диагностика, диагностическая шкала

Для цитирования: Янбухтина В.Р., Зюзгин И.С., Шнейдер Т.В. и др. Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов. Онкогематология 2023; 18(2):100–10. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-100-110

Toxic and infectious lung injury differential diagnosis specifics in oncohematological patients

V.R. Yanbukhtina¹, I.S. Zyuzgin², T.V. Shneyder³, P.K. Khorosheva¹, A.A. Zver'kova², I.A. Borovichkov³, G.B. Kuchma⁴, E.A. Kulagin¹, L.V. Stel'makh¹, A.G. Smirnova¹, Yu. Yu. Vlasova¹, E.V. Morozova¹, Yu.D. Rabik¹, I.S. Moiseev¹, V.I. Trofimov¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Hospital; 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

⁴Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakogo St., Orenburg 460018, Russia

Contacts: Valeriya Rustamovna Yanbukhtina ianbukhtina.valeria@mail.ru

Background. Assessment of lung injury in oncohematological patients is a relevant problem, since the spectrum of pathological changes is wide and includes pulmonary infections, tumor cell infiltration, cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema, bronchiolitis obliterans, interstitial pneumonitis, post-radiation and post-inflammatory pneumofibrosis, pulmonary vasculopathy and pleural effusion. At the moment there are no approved recommendations with criteria of differential diagnosis for these conditions, in particular, with differences between the most common therapy complication represented by pulmonary infections and poorly explored drug-induced toxic lesions.

Aim. Identification of criteria for pneumotoxicity, allowing for differential diagnosis with pulmonary infections developing during chemotherapy, according to data routinely obtained in real clinical practice.

Materials and methods. The study group included 38 patients with cytotoxic and autoimmune lung injury caused by specific therapy (group 1); the comparison group included 38 patients with infectious lesions receiving the same antitumor drugs (group 2). The data of the anamnesis, clinical course, instrumental studies and standard laboratory tests was studied retrospectively. For statistical analysis, the Mann–Whitney, χ^2 , Kruskal–Wallis tests were used. ROC analysis was performed to assess the sensitivity and specificity of various factors in relation to toxic damage.

Results. Patients with lymphomas predominated in group of toxic lung injury (63 %). In patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, toxic complications developed in the period from 35 to 1289 days, infectious – from 4 to 43 days. Statistically significant differences were obtained in the presence of a concomitant state of an altered immune response: 32 % of patients in the toxic lesion group *versus* 5 % in the infectious group had a history of allergy, and, in contrast to the infectious lesion group, in the toxic lesion group autoimmune diseases were detected. The main symptom in patients of the first group was shortness of breath, which was observed in 68 % of cases, of the second – an increased body temperature, observed in 92 % of cases; cough was also a common symptom – in 19 % and 13 % of patients respectively. In 58 % of patients of the second group, concomitant mucositis was detected, while in the first group this complication did not occur in any of them. The most common radiological pattern (71 % of cases in each group) was ground-glass opacities, in patients of the second group often combined with infiltrative changes and thickening of the bronchial walls (in 53 and 42 % of cases respectively). Among laboratory results, the largest differences between groups were observed in the leukocyte levels (with an average level of $2.5 \times 10^9/L$ in the infectious group *versus* $6 \times 10^9/L$ in the toxic group), eosinophils (with an average of 3.6 % in the toxic group *versus* 1.75 % in the infectious group), C-reactive protein (with an average level of 146.7 mg/L in the infectious group *versus* 52.4 mg/L in the toxic group), and creatinine (with an average of 0.085 mmol/L in the toxic group *versus* 0.071 mmol/L in the infectious group).

Conclusion. The data obtained in this research indicates the value of taking an anamnesis and the importance of performing additional studies in patients with suspected drug-induced lung injury, as well as identifies risk groups. Based on the revealed differences, a scale for the differential diagnosis of drug-induced toxic and infectious lung damage, which includes the results of publicly available research methods, with high sensitivity and specificity, was proposed. Further research for more specific, but, at the same time, universal for various drugs, criteria for toxic lung damage is relevant.

Keywords: oncohematology, pneumotoxicity, lung infection, differential diagnosis, diagnostic scale

For citation: Yanbukhtina V.R., Zyuzgin I.S., Shneyder T.V. et al. Toxic and infectious lung injury differential diagnosis specifics in oncohematological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):100–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-100-110

Введение

Диагностика состояний, вызывающих изменения в легочной ткани у пациентов онкогематологического профиля, получающих специфическую терапию, является значимой проблемой, поскольку на настоящий момент не существует утвержденных международных рекомендаций с дифференциально-диагностическими критериями поражения легких различной этиологии и алгоритмом обследования до и в процессе лечения. При этом спектр изменений, возникающих в процессе лечения, разнообразен: от системных инфекций, вовлекающих легкие, и кардиогенного отека до прямого поражения в виде постлучевого пневмофиброза, облитерирующего бронхоолита и лекарственного интерстициального пневмонита [1]. Гистологическая верификация признана международным медицинским сообществом как единственный достоверный метод установления этиологии наблюдаемых клинических и рентгенологических изменений. Однако многие онкогематологические пациенты имеют факторы риска, не позволяющие проводить такие инвазивные манипуляции, как торакотомия или даже видеоторакоскопия, а оценки спектра возбудителей в бронхоальвеолярном лаваже не всегда достаточно для полноты картины. При этом как инфекционные, так и неинфекционные состояния могут стать причиной формирования необратимых изменений в легких уже на ранних сроках своего развития и требуют быстрого назначения адекватного лечения.

Существующие консенсусы не предлагают конкретных рекомендаций, а используют только общие алгоритмы, зачастую сводящиеся к диагностике методом исключения и терапии *ex juvantibus* [2, 3]. Также ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не встречается публикаций со сравнительным анализом данных пациентов с лекарственно-индуцированным токсическим поражением легких и пациентов с инфекцией, развившейся на фоне применения пневмотоксичных препаратов, как частым легочным осложнением в терапии онкогематологических заболеваний. Существуют лишь обзорные статьи и описания клинических случаев лекарственной токсичности и легочных инфекций [4].

Цель исследования – выявление критериев пневмотоксичности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с легочными инфекциями, развивающимися на фоне применения химиотерапии, по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ группы пациентов с лекарственно-индуцированной неинфекционной легочной токсичностью [5] и группы сравнения с инфекционным поражением легких. Пациенты обеих групп получали одни и те же противоопухолевые препараты: блеомицин, ингибиторы иммунных контроль-

ных точек (ниволумаб, блинатумомаб), ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб, ибрутиниб, дувелисиб, понатиниб, нилотиниб, иматиниб, гилтеритиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (сиролимус, такролимус), ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (цитарабин, гемцитабин, децитабин, азацитидин), метотрексат, мелфалан и ритуксимаб.

Группа сравнения была подобрана с учетом наиболее типичной рентгенологической картины поражения легких при лекарственном поражении с балансировкой по возрасту и полу, а также с коррекцией избытка пациентов, имевших в анамнезе аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), чтобы наиболее надежно исключить вклад облитерирующего бронхоолита в рамках легочной формы хронической реакции «трансплантат против хозяина» в клиническую картину. Используя междисциплинарный подход, мы проанализировали данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований (высокоразрешающей компьютерной томографии, функции внешнего дыхания и эхокардиографии) и стандартных лабораторных исследований для обнаружения сходств и различий между группами, структурирования данных для вынесения предложений о тех или иных исследованиях, которые целесообразно проводить пациентам, получающим потенциально пневмотоксичную терапию.

В группу исследования вошли 38 пациентов с токсическим поражением легких (1-я группа), в группу сравнения – 38 пациентов с инфекционным поражением легких (2-я группа). В табл. 1–3 приведены основные характеристики групп.

Пациенты, имевшие в анамнезе аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, были приравнены к тем, кто получал высокодозную химиотерапию без трансплантации. У пациентов после алло-ТГСК (по 6 человек в каждой группе) было проведено исключение легочной формы хронической реакции «трансплантат против хозяина». Всем пациентам 1-й группы выполнено микробиологическое исключение инфекционного процесса.

Различие в сроках развития осложнения от алло-ТГСК для перенесших ее пациентов двух групп оказалось значительным: токсическое поражение легких возникло в пределах от 35 до 1289 дней, а инфекционные осложнения, развившиеся на фоне приема пневмотоксичных препаратов, были зафиксированы исключительно в ранние сроки – от 4 до 43 дней.

Ведущими препаратами, вызвавшими поражение легких в 1-й группе, стали ниволумаб и блеомицин. Ни одного случая легочной инфекции на фоне применения этих двух лекарственных средств не выявлено. Цитарабин, будучи самым пневмотоксичным представителем фармакологической группы ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот, стал при этом наиболее часто встречающимся препаратом во 2-й группе.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	17	17
женский female	21	21
соотношение ratio	1:1,2	1:1,2
Средний возраст развития осложнения (диапазон), лет Mean age of complication development (range), years	40 (7–74)	40 (6–72)
Пациенты с поражением легких в рамках основного заболевания, n (%) Patients with lung involvement as part of the underlying disease, n (%)	10 (26)	3 (8)
Пациенты после алло-ТГСК, n (%) Patients after allo-HSCT, n (%)	6 (16)	6 (16)
Средний срок после алло-ТГСК (диапазон), дни Mean time after allo-HSCT (range), days	320 (35–1289)	28 (4–43)
Медиана количества линий терапии до назначения причинного препарата (диапазон) Median number of therapy lines before prescribing the causative agent (range)	2 (0–9) 1-я линия – у 14 1 st line – at 14	1 (0–9) 1-я линия – у 13 1 st line – at 13
Медиана числа курсов до развития осложнения (диапазон) Median number of courses before complications develop (range)	7,5 (0–26)	6 (0–37)
Пациенты с анамнезом лучевой терапии, n (%) Patients with a history of radiation therapy, n (%)	8 (21)	4 (11)
Пациенты, получавшие другие пневмотоксичные препараты до назначения причинного, n (%) Patients who received other pneumotoxic drugs before the appointment of a causative, n (%)	17 (45)	20 (53)
Диапазон количества таких препаратов The range of such drugs number	1–4	1–4

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

Таблица 2. Диагнозы пациентов, включенных в исследование, n (%)

Table 2. Diagnoses of patients included in the study, n (%)

Диагноз Diagnosis	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) Lymphomas (Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas)	24 (63)	10 (26)
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	3 (8)	6 (16)
Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	3 (8)	14 (36)
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukemia	2 (5)	1 (3)
Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	2 (5)	2 (5)
Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	0	3 (8)
Множественная миелома Multiple myeloma	3 (8)	1 (3)
Солидная опухоль Solid tumor	1 (3) (семинома) 1 (3) (seminoma)	1 (3) (саркома Юинга) 1 (3) (Ewing's sarcoma)

Обращают на себя внимание преобладание пациентов с лимфомами в 1-й группе и, соответственно, различия в причинных препаратах и анамнезе лучевой терапии в двух группах, поскольку именно в лечении лимфом применяются ингибиторы иммунных контрольных точек, многие блеомицинсодержащие режимы химиотерапии и облучение. Также с диагнозом оказалось связано и преобладание пациентов с поражением легких в рамках основного заболевания в 1-й группе: из 10 пациентов 9 с лимфомой и 1 с амилоидозом легких, сопутствующим множественной миеломе, против 2 пациентов с лимфомой и 1 пациента с солидной опухолью с метастазами во 2-й группе.

Для анализа данных использовали следующие непараметрические статистические методы: критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий, критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении диагностики токсического поражения проводили построение ROC-кривых.

Результаты

Анализ пульмонологического анамнеза не показал различий между двумя группами. Предшествующая

Таблица 3. Лекарственные препараты, применявшиеся у пациентов, включенных в исследование, n (%)

Table 3. Drugs used in patients included in the study, n (%)

Препараты Medications	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Ингибиторы иммунных контрольных точек Immune checkpoint inhibitors	10 (26)	0
Блеомицин Bleomycin	12 (31)	0
Цитарабин Cytarabine	5 (13)	19 (50)
Другие ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (гемцитабин, децитабин, азацитидин) Other inhibitors of nucleic acid synthesis (gemcitabine, decitabine, azacitidine)	1 (3)	2 (5)
Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих Mammalian target of rapamycin inhibitors	1 (3)	5 (13)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	3 (8)	1 (3)
Мелфалан Melphalan	3 (8)	3 (8)
Метотрексат Methotrexate	1 (3)	1 (3)
Ритуксимаб Rituximab	2 (5)	7 (18)

хроническая легочная патология (бронхиальная астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких) наблюдалась у 5 (13 %) пациентов 1-й группы и не была выявлена у пациентов 2-й группы, однако это различие не продемонстрировало статистической значимости ($p = 0,21$). Анамнез острых легочных заболеваний (вирусных и бактериальных пневмоний, инвазивного микоза) зафиксирован у 10 (26 %) пациентов 1-й группы и у 3 (8 %) пациентов 2-й группы, но эти различия также оказались статистически незначимы ($p = 0,33$). Пневмофиброз (постлучевой или поствоспалительный) до начала лечения препаратом, прием которого спровоцировал поражение легких, наблюдался у 2 пациентов в каждой из групп. Курение в анамнезе выявлено у 7 (18 %) больных 1-й группы и у 5 (13 %) пациентов 2-й группы ($p = 0,529$). Профессиональные вредности в анамнезе отмечались у 3 (8 %) пациентов 1-й группы и не встречались во 2-й группе ($p = 0,077$). Также между пациентами двух групп не выявлено различий в количестве получаемых до этого пневмотоксичных препаратов ($p = 0,235$). Разница в наличии поражения легких в рамках основного заболевания,

отмеченная при описании групп, не показала статистической значимости ($p = 0,33$).

При этом выявлены статистически значимые различия в наличии у пациентов сопутствующего состояния измененного иммунного ответа в виде атопии и аутоиммунных заболеваний: у 12 (32 %) больных 1-й группы наблюдались аллергические реакции на тот или иной агент (в том числе лекарственные препараты), у 2 (5 %) больных в анамнезе был аутоиммунный тиреоидит, не связанный с приемом лекарственных препаратов, в то время как во 2-й группе только у 2 (5 %) пациентов был отягощенный аллергологический анамнез и не отмечалось аутоиммунных заболеваний ($p = 0,03$).

Оценка клинических проявлений продемонстрировала преобладание респираторной симптоматики над бессимптомным течением как в 1-й группе (31 (82 %) против 7 (18 %) пациентов), так и во 2-й группе (22 (58 %) против 16 (42 %) пациентов). При этом в 1-й группе среди проявлений преобладала и наблюдалась чаще, по сравнению со 2-й группой, одышка: 26 (68 %) против 11 (29 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$), а во 2-й, по сравнению с 1-й, – повышение температуры тела: 18 (47 %) против 35 (92 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Кашель наблюдался у 19 (50 %) пациентов 1-й группы и у 13 (34 %) пациентов 2-й группы ($p = 0,159$) (рис. 1, 2). У 4 (11 %) пациентов 1-й группы наблюдались дискомфорт и боли в грудной клетке, в то время как во 2-й группе такого клинического проявления не отмечалось.

В 1-й группе преобладала I степень дыхательной недостаточности – у 24 (63 %) пациентов; 0, II и III степени встречались у 4 (11 %), 3 (8 %) и 7 (18 %) пациентов соответственно. Во 2-й группе 0 степень дыхательной недостаточности наблюдалась у 18 (47 %) пациентов, I – у 12 (32 %), II – у 5 (13 %), III – у 3 (8 %). Различия спектра выраженности оказались статистически значимы ($p = 0,02$). Оксигенотерапия потребовалась 10 (26 %) пациентам 1-й группы и 8 (21 %) пациентам 2-й группы, последующий перевод на искусственную вентиляцию легких – 5 (13 %) пациентам в каждой из групп.

Проведено сравнение средних сроков развития осложнения от последнего эпизода терапии в двух группах, составивших в 1-й группе 20 (1–148) дней, во 2-й группе – 50 (2–200) дней ($p = 0,369$). Кумулятивные дозы для препаратов составили: для ниволумаба – от 160 до 6000 мг и для блеомицина – от 15 до 300 мг в 1-й группе; для цитарабина – от 1500 до 4000 мг в 1-й группе и от 840 до 322000 мг во 2-й группе ($p = 0,08$); для ингибиторов mTOR – 300 мг в 1-й группе и от 4 до 112 мг во 2-й группе ($p < 0,05$); для мелфалана – от 200 до 300 мг в 1-й группе и от 1600 до 4250 мг во 2-й группе ($p < 0,05$); для метотрексата – 600 мг в 1-й группе и 150 мг во 2-й группе; для ритуксимаба – от 3600 до 4200 мг в 1-й группе и от 500 до 128000 мг во 2-й группе ($p = 0,38$).

	ВГН, среднее значение и доверительные интервалы/частота и доверительные интервалы / ULN, mean and confidence intervals/Incidence and confidence intervals	Среднее/ частота/ Mean/ incidence	95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	p
ЛДГ, 1-я группа / LDH, 1 st group		2,9	0–5,9	0,8897
ЛДГ, 2-я группа / LDH, 2 nd group		1,8	1,1–2,4	
СРБ, 1-я группа / CRP, 1 st group		1,0	0,2–1,7	<0,0001
СРБ, 2-я группа / CRP, 2 nd group		2,9	2,3–3,5	
Креатинин, 1-я группа / Creatinine, 1 st group		0,7	0,6–0,8	0,0141
Креатинин, 2-я группа / Creatinine, 2 nd group		0,6	0,5–0,6	
АЛТ, 1-я группа / SGPT, 1 st group		0,7	0,4–0,8	0,9703
АЛТ, 2-я группа / SGPT, 2 nd group		0,6	0,4–0,8	
Лейкоциты, 1-я группа / Leukocytes, 1 st group		1,7	1,1–2,1	<0,0001
Лейкоциты, 2-я группа / Leukocytes, 2 nd group		0,7	0–1,3	
Эозинофилы, 1-я группа / Eosinophils, 1 st group		0,7	0,4–1,0	0,0002
Эозинофилы, 2-я группа / Eosinophils, 2 nd group		0,3	0–0,7	
Одышка, 1-я группа / Dyspnea, 1 st group		0,3	0,1–0,4	0,0006
Одышка, 2-я группа / Dyspnea, 2 nd group		0,7	0,5–0,8	
Кашель, 1-я группа / Cough, 1 st group		0,5	0,3–0,6	0,1633
Кашель, 2-я группа / Cough, 2 nd group		0,7	0,4–0,8	
Инфильтраты, 1-я группа / Infiltrates, 1 st group		0,8	0,6–0,9	0,0043
Инфильтраты, 2-я группа / Infiltrates, 2 nd group		0,5	0,3–0,6	
Изменения бронхов, 1-я группа / Bronchial changes, 1 st group		0,9	0,7–0,9	0,0006
Изменения бронхов, 2-я группа / Bronchial changes, 2 nd group		0,6	0,4–0,7	
Выпот, 1-я группа / Effusion, 1 st group		0,8	0,6–0,9	0,1687
Выпот, 2-я группа / Effusion, 2 nd group		0,7	0,5–0,8	

0 0,5 1,0 1,5 2,0
Ниже границы нормы / Below limit of normal Выше границы нормы / Above limit of normal

Рис. 1. Частота встречаемости некоторых клинических проявлений, рентгенологических изменений и средние уровни лабораторных показателей у пациентов двух групп. ВГН – верхняя граница нормы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза
Fig. 1. Incidence of some clinical features and radiological abnormalities and mean levels of laboratory parameters in patients of both groups. ULN – upper limit of normal; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein; SGPT – serum glutamic-pyruvic transaminase

Среди сопутствующих состояний проанализированы мукозит и энтеропатия как осложнения, наиболее часто сопровождающие лечебные режимы в онкогематологии. Выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита различной степени во 2-й группе (у 22 (58 %) из 38 пациентов) по сравнению с 1-й группой, в которой подобное осложнение не встречалось ни у одного больного ($p < 0,05$). Для энтеропатии не обнаружено статистически значимых различий.

Рентгенологическая картина у большинства пациентов 1-й группы была представлена снижением воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», этот признак поражения интерстиции наблюдался у такого же числа пациентов 2-й группы – у 27 (71 %). Выявлены различия в наличии инфильтративных изменений (у 8 (21 %) пациентов 1-й группы и у 20 (53 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,04$) и утолщения стенок бронхов (у 3 (8 %) пациентов 1-й группы и у 16 (42 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,01$). Другими рентгенологическими находками стали очаговые уплотнения в сочетании с изменениями по типу «матового стекла» и без них (у 11 (29 %) пациентов 1-й группы

и у 20 (53 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,36$), выпот в плевральной полости (у 6 (6 %) пациентов 1-й группы и у 11 (29 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,17$), мозаичность легочной вентиляции (у 2 (5 %) пациентов 1-й группы и у 9 (24 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,22$),

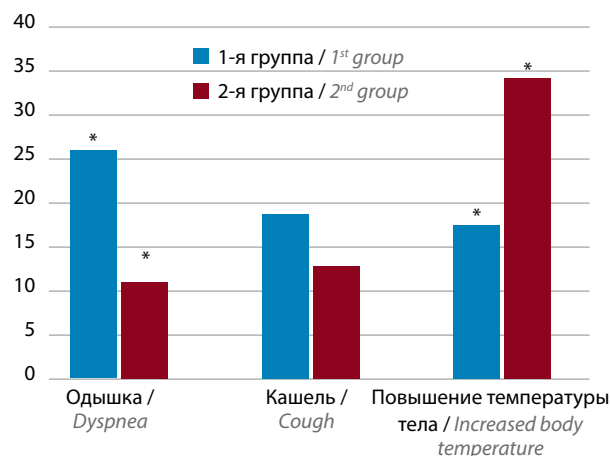


Рис. 2. Спектр клинических проявлений у пациентов двух групп. * $p < 0,05$
Fig. 2. Clinical manifestation spectrum in patients of both groups. * $p < 0.05$

впервые возникшие ретикулярные изменения (у 11 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й; $p = 0,10$) (см. рис. 1, рис. 3).

У 10 (26 %) пациентов 1-й группы и у 8 (21 %) пациентов 2-й группы в момент развития осложнения наблюдались рентгенологические и/или эхокардиографические признаки повышения давления в легочной артерии как со снижением после разрешения эпизода (у 3 и 1 больного соответственно), так и с последующим сохранением легочной гипертензии в отдаленные сроки (у 7 пациентов в каждой группе).

Среди лабораторных результатов наибольшие различия между группами наблюдались в уровнях лейкоцитов ($p < 0,05$) и С-реактивного белка ($p < 0,05$), а также эозинофилов ($p < 0,05$) и креатинина ($p = 0,01$). Средний уровень лейкоцитов в 1-й группе составил $6 (0,12-25,3) \times 10^9/\text{л}$, во 2-й группе – $2,5 (0-32,9) \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень С-реактивного белка в 1-й группе – $52,4 (0,3-308,5)$ мг/л, во 2-й группе – $146,7 (19,55-333,7)$ мг/л. Средний уровень эозинофилов в относительных величинах в 1-й группе составил $3,6 (0-12)$ %, во 2-й группе – $1,75 (0-9,1)$ %. Средний уровень креатинина в 1-й группе – $0,085 (0,045-0,138)$ ммоль/л, во 2-й группе – $0,071 (0,035-0,117)$ ммоль/л. В уровнях аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы статистически значимых различий не выявлено (см. рис. 1).

Выполнение функции внешнего дыхания в момент развития осложнения было доступно не всем пациентам, поэтому в исследовании не удалось сравнить объемные и скоростные показатели, а также уровни диффузионной способности легких в двух группах. Однако у всех 10 пациентов с токсическим поражением, которым была выполнена функция внешнего дыхания, выявлялись признаки рестрикции.

Важными и интересными представляются результаты оценки 30- и 100-дневной летальности в обеих группах. В 1-й группе в первые 30 дней умерли 4 (11 %) пациента: 2 – через 6 дней от развития осложнения,

1 – через 13 дней, 1 – через 22 дня. Во 2-й группе умерли 7 (18 %) пациентов в сроки от 7 до 25 дней. С 30-го по 100-й дни во 2-й группе умерли еще 9 (24 %) пациентов (в сроки от 31 до 87 дней), а в 1-й группе летальных случаев не зафиксировано.

При проведении ROC-анализа рентгенологические изменения не продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность для лекарственно-опосредованного токсического поражения легких (площадь под ROC-кривой (AUC) для показавших статистическую значимость инфильтративных изменений и изменений стенок бронхов как критериев исключения составила 0,342 и 0,329 соответственно). При описанных ранее различиях в клинических проявлениях наибольшую специфичность продемонстрировало повышение температуры тела как критерий исключения для токсического процесса (AUC 0,270). Для одышки была выявлена высокая чувствительность при невысокой специфичности (AUC 0,703).

Выделенные ранее среди лабораторных показателей уровни С-реактивного белка и лейкоцитов оказались в меру чувствительны для токсического процесса, однако специфичность для них, как и для других анализируемых прогностических признаков, была невелика (AUC 0,205 и 0,818 соответственно) (рис. 4, а).

Все факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость для токсического поражения, были проанализированы в рамках нашей собственной разработки – единой балльной модели, названной ТОКС12 (табл. 4).

Для ROC-кривой модели ТОКС12 AUC составила 0,962 (рис. 4, б). Анализ границ продемонстрировал, что у пациентов, имеющих < 5 баллов, токсическое поражение маловероятно по сравнению с инфекционным; число баллов от 5 до 7 включительно показывает среднюю вероятность того, что процесс носит токсический характер, ≥ 8 баллов – высокую вероятность пневмотоксичности.

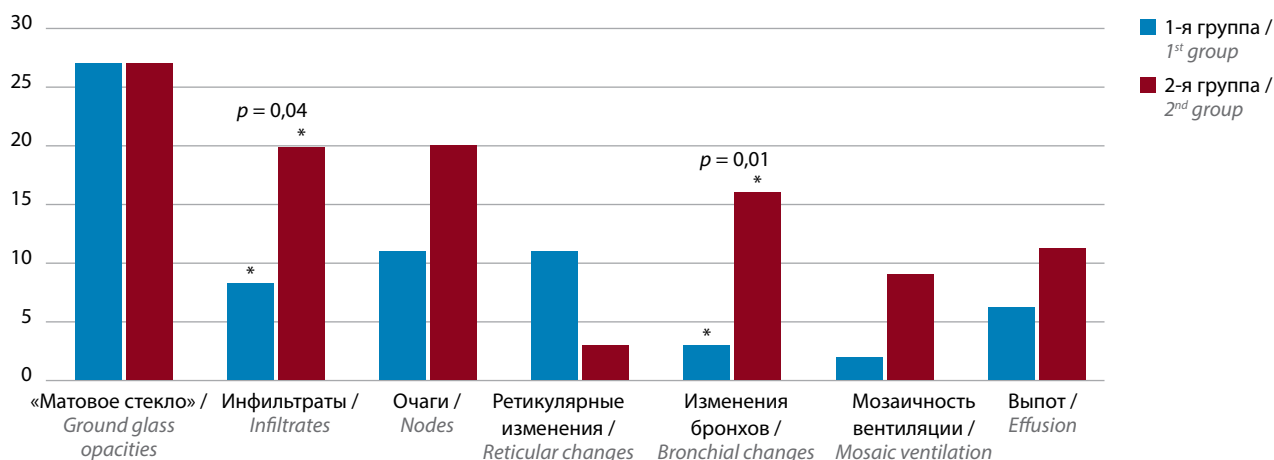


Рис. 3. Спектр рентгенологических изменений у пациентов двух групп. * $p < 0,05$

Fig. 3. Radiological abnormalities in patients of both groups. * $p < 0,05$

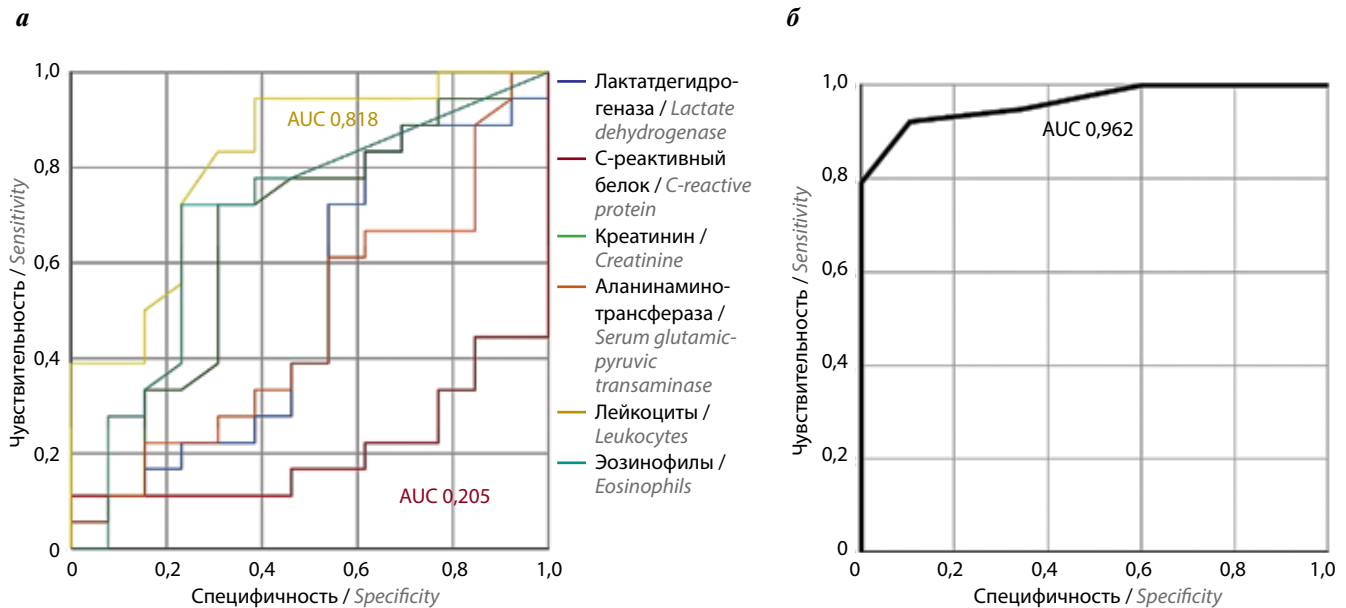


Рис. 4. ROC-кривые: а – лабораторных показателей для пациентов с токсическим поражением легких; б – модели ТОКС12. AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 4. ROC-curves: a – of laboratory parameters for patients with toxic lung lesion; б – for TOX12 model. AUC – area under the ROC curve

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными современных публикаций о токсических и инфекционных поражениях легких у онкогематологических пациентов и дают новую информацию о течении пневмотоксичных процессов.

Так, В. Harris и А. I. Geyer описали типичную неспецифическую респираторную симптоматику, включающую одышку, кашель, боль в грудной клетке и гемофтизис как проявление инфекционных и неинфекционно-воспалительных состояний, а также самого неопластического процесса и поражения крупных и мелких сосудов [1]. В нашем исследовании у пациентов были выявлены все эти клинические проявления, кроме гемофтизиса, а также наблюдалось повышение температуры тела, которое авторы не рассматривают в своей работе. Они также указали на то, что такие рентгенологические изменения, как консолидация легочной ткани, изменения по типу «матового стекла» и инфильтративные изменения, могут встречаться при широком спектре причин – от острых и хронических инфекций до лекарственного и лучевого поражения, а также при идиопатических процессах, в то время как очаговые изменения для токсического поражения нехарактерны [1]. Полученные результаты нашего исследования подтверждают эти данные.

Р. Conte и соавт. отметили важность сбора анамнеза, несмотря на то что в группе их пациентов не было выявлено значимых предрасполагающих факторов риска, а также не установлена хронологическая взаимосвязь между приемом препарата и развитием осложнения [6]. Проанализированные в нашем исследовании данные также не выявили факторов риска со стороны дыхательной системы и статистически

значимых различий в сроках развития токсического и инфекционного поражения. Однако были получены результаты, указывающие, с одной стороны, на общность патогенеза токсических реакций с аллергической и аутоиммунной патологией, а значит, на возможные общие маркеры, с другой стороны – на ценность сбора полноценного анамнеза.

Есть данные литературы, свидетельствующие о том, что токсические легочные реакции можно выявить с помощью сывороточных маркеров, характерных для других интерстициальных заболеваний легких: фактора Krebs von Lungen 6 и TARC [7, 8]. Эти предположения требуют дальнейшего исследования в клинической практике, как и другие возможные биомаркеры, которые участвуют в патогенезе развития пневмотоксичности и могут быть оценены с использованием имеющихся на настоящий момент лабораторных диагностических систем.

Ни в одной из отечественных или зарубежных работ не встречается оценка связи лекарственно-индуцированного поражения легких с проведенной алло-ТГСК. Полученные нами данные позволяют предположить, что возникновение изменений в первые 30 дней после алло-ТГСК с высокой долей вероятности исключает их лекарственно-опосредованную природу и предполагает развитие легочной инфекции. Также полученные данные могут указывать как на отсутствие системного влияния алло-ТГСК на риск развития пневмотоксических реакций, так и на разность патогенеза протекающих процессов, поскольку наибольший риск инфекционных осложнений связан с цитопенией как следствием применяемой терапии, а не с прямыми и иммуноопосредованными механизмами влияния препарата на клетки.

Таблица 4. Факторы, вошедшие в модель для дифференциальной диагностики токсического поражения ТОКС12, и присвоенные им баллы

Table 4. Factors included in the TOX12 model for differential diagnosis of toxic injury and their scores

Показатель Parameter	Балл Score
Диагноз лимфомы Lymphoma diagnosis	1
Анамнез аллергии или аутоиммунного заболевания History of allergy or autoimmune disease	1
Срок после алло-ТГСК более 30 дней Time after allo-HSCT more than 30 days	1
Наличие одышки Presence of dyspnea	1
Отсутствие повышения температуры тела Fever absence	1
Отсутствие параллельно протекающего мукозита No concomitant mucositis	1
Отсутствие локальных инфильтративных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки Absence of local infiltrative changes according to chest computed tomography	1
Отсутствие измененных стенок бронхов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки Absence of altered bronchial walls according to chest computed tomography	1
Уровень С-реактивного белка ниже верхней границы нормы C-reactive protein level below the upper limit of normal	1
Уровень креатинина больше верхней границы индивидуальной нормы Creatinine level is above the upper limit of the individual norm	1
Уровень лейкоцитов выше нижней границы нормы The leukocytes level is above the lower limit of normal	1
Уровень эозинофилов больше верхней границы нормы Eosinophils are above the upper limit of normal	1

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

Наравне с другими авторами [9, 10] P. Conte и соавт. описали неспецифические клинические и рентгенологические характеристики пневмотоксичности, указали на необходимость оценки клинического анализа крови и некоторых лабораторных показателей сыворотки и выполнение функции внешнего дыхания (не только спирометрии, но и оценки диффузии газов (DLCO)), хоть и отметили, что эти критерии неспецифичны [6].

Другие диагностические алгоритмы для заболеваний легких, в том числе для пациентов с гемобласто-

зами и непосредственно лекарственно-индуцированным поражением, также включают оценку функции внешнего дыхания как один из ранних неинвазивных методов [1, 4]. Несмотря на то что на данный момент не проведены достаточно масштабные исследования по оценке чувствительности и специфичности этого метода для диагностики в момент развития осложнения [11], авторы считают его выполнение желательным для всех пациентов до начала терапии и регулярно в процессе лечения. Это позволит не только предположить этиологию процесса (поскольку токсические поражения демонстрируют преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции, в отличие от инфекционных, которые в начале развития характеризуются обструктивными нарушениями), но и оценить степень поражения легких в рамках коморбидности при выборе интенсивности терапии (как при выборе режима кондиционирования перед алло-ТГСК). В той же степени, вероятно, определение функции внешнего дыхания будет полезно и при принятии решения о возобновлении введения препарата, однажды вызвавшего токсическое или аутоиммунное поражение легких.

Эхокардиография входит в стандарты диагностики большинства легочных заболеваний и важна для оценки вовлеченности сердечно-сосудистой системы в токсический процесс. Однако ее возможности в дифференциальной диагностике легочной патологии различной этиологии еще должны быть подробно исследованы.

Полученные данные о ранней летальности, не представленные ранее ни в одном из отечественных или зарубежных исследований, указывают на то, что, хотя общая ранняя летальность и ниже при лекарственно-индуцированном поражении легких, чем при инфекционном, она подразумевает риск гибели пациента уже в первые дни, что требует верной диагностики для активного раннего вмешательства. Для этого в настоящей работе предложена шкала вероятности развития токсического поражения легких, названная ТОКС12. Она содержит неспецифичные для пневмотоксичности маркеры, поэтому требуется проспективная валидация этой модели на больших выборках.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимые различия между группами в анамнестических данных, клинических проявлениях, рентгенологической картине, а также в некоторых лабораторных показателях. Предложенная шкала, продемонстрировавшая высокие чувствительность и специфичность, может позволить эффективно осуществлять дифференциально-диагностический подход. Ее преимущество в том, что включенные в нее методы исследования являются общедоступными и могут на ранних этапах помочь лечащему врачу сориентироваться в дальнейшем направлении и объеме обследований. Однако необходим дальнейший поиск новых специфичных маркеров пневмотоксичности.

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

- Harris B., Geyer A.I. Diagnostic Evaluation of pulmonary abnormalities in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38(2):317–31. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.008
- Kubo K., Azuma A., Kanazawa M. et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 2013;51(4):260–77. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.09.001
- Shannon V.R., Anderson R., Blidner A. et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity. *Support Care Cancer* 2020;28(12):6145–57. DOI: 10.1007/s00520-020-05708-2
- Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. *Онкогематология* 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125.
Utesheva K.I., Valiev T.T., Ignatenko O.A. et al. A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):121–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125
- Янбухтина В.Р., Моисеев И.С., Трофимов В.И. и др. Частота встречаемости и клиническая картина лекарственно-индуцированных поражений легких у онкогематологических пациентов. *Практическая пульмонология* 2021;(3). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12421
Yanbukhtina V.R., Moiseev I.S., Trofimov V.I. et al. Frequency and clinical presentation of drug-induced lung disease in oncohematological patients. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2021;(3). (In Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12421
- Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open* 2022;7(2):100404. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100404
- Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология* 2016;26(2):180–5. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185
Orlova G.P., Surkova E.A., Lapin S.V. Markers of exogenous interstitial lung disease activity. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2016;26(2):180–5. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185
- Yamane H., Ochi N., Nagasaki Y. et al. Drug-induced interstitial lung disease in the treatment of malignant lymphoma as a potential diagnostic marker: a comparison of serum Krebs von Lungen-6 and thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1457–65 DOI: 10.2147/TCRM.S169824
- Akash J., Shannon V.R., Sheshadri A. Pneumonitis after precision oncology therapies: a concise review. *J Immunother Precis Oncol* 2018;1(1):26–37. DOI: 10.4103/JIPO.JIPO_9_18
- Spagnolo P., Bonniaud P., Rossi G. et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2022;60(4):2102776. DOI: 10.1183/13993003.02776-2021
- Bui A., Han S., Alexander M. et al. Pulmonary function testing for the early detection of drug-induced lung disease: a systematic review in adults treated with drugs associated with pulmonary toxicity. *Int Med J* 2020;50(11):1311–25. DOI: 10.1111/imj.14647

Вклад авторов

В.Р. Янбухтина: анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.С. Зюзгин, Т.В. Шнейдер, А.А. Зверькова, И.А. Боровичков, Г.Б. Кучма, Л.В. Стельмах, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Е.В. Морозова: получение данных для анализа;
П.К. Хорошева: анализ рентгенологических материалов;
Е.А. Кулагин: получение данных для анализа, обзор литературы по теме статьи;
Ю.Д. Рабик: обеспечение и анализ функциональных исследований;
И.С. Моисеев, В.И. Трофимов: разработка дизайна исследования, ведение работы на всех этапах.

Authors' contributions

V.R. Yanbukhtina: analysis of the data obtained, article writing;
I.S. Zyuzgin, T.V. Shneyder, A.A. Zver'kova, I.A. Borovichkov, G.B. Kuchma, L.V. Stel'makh, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, E.V. Morozova: obtaining data for analysis;
P.K. Khorosheva: analysis of radiological data;
E.A. Kulagin: obtaining data for analysis, review of publications on the article topic;
Yu.D. Rabik: provision and analysis of functional studies;
I.S. Moiseev, V.I. Trofimov: study design development, work at all stages.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Р. Янбухтина / V.R. Yanbukhtina: <https://orcid.org/0000-0001-6042-8883>
И.С. Зюзгин / I.S. Zyuzgin: <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>
Т.В. Шнейдер / T.V. Shneyder: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>
П.К. Хорошева / P.K. Khorosheva: <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>
Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>
Е.А. Кулагин / E.A. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>
А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>
Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-0752-0757>
Ю.Д. Рабик / Yu.D. Rabik: <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
В.И. Трофимов / V.I. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>

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 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты или их родители 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 I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients or their parents signed informed consent to participate in the study.