

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Диагностика и лечение лимфомы
Ходжкина в практическом
здравоохранении**

**Генетическая диагностика
анемии Фанкони**

**Карбапенемы в терапии больных
с фебрильной нейтропенией
и колонизацией энтеробактериями**



3

ТОМ 11
2016

Журнал «Онкогематология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncohematology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая отделом клинических исследований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 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 «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

3^{Том 11}
'16

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

Редактор Т.Л. Кузьмичева
Корректор В.Е. Ефремова
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. 2016. Том 11.
№ 3. 1–92
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

www.oncohematology.abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

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

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины, Детский исследовательский госпиталь Св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ 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 «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический 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 «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отделение радиологии Онкологического центра им. Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (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 Геннадьевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1, руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний 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 «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Россиев Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара, Россия)

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

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

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

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

In 2006, journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.oncohematology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Samochatova Elena V., Honored Doctor of the Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Care Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents/Adults Hematology/Oncology in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev 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

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev 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)

ASSISTANT TO EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., MD, PhD, Research Fellow in Department of Intensive Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2005

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

Editor T.L. Kuz'micheva
Proofreader V.E. Efremova
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, 8-965-319-10-53,
alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ИИ No. ФC77-36928 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.

3 Vol. 11
'16

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2016.
Volume 11. No 3. 1-92
© PH "ABV-Press", 2016
Pressa Rossii catalogue index:
42167
Printed at the Mediicolor LLC

3,000 copies

www.oncohematology.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

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

Dobrovin Mikhail, 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 Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev 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 Health Care Department (Moscow, Russia)

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

Ponomarev Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology 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)

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

EDITORIAL COUNCIL

Kryzhanovsky Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, 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 Hematology Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Professor, Head of Oncology Department of Russian Medical Postgraduate Academy of Ministry of Health of Russia on the basis of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Ministry of Health of Russia (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, General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; Chief Pediatric Hematologist of Ministry of Health of Russia; Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

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

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

<i>Е.А. Никитин, Н.Н. Шаркунов, В.Г. Маркарян, Н.А. Лобанова, В.В. Птушкин</i> Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина	8
<i>А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, В.В. Павлов</i> Риски постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лучевого, химиолучевого лечения	20
<i>Н.Г. Чернова, М.В. Нарейко, М.Н. Сеницына, Ю.В. Сидорова, Г.А. Яцык, А.М. Ковригина, Е.Е. Звонков, В.Н. Двирнык, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко</i> Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома: обзор литературы, описание клинического случая	29
<i>С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид, Н.В. Сачивко</i> Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения	40
<i>В.А. Охмат, Г.А. Клясова, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Федорова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко</i> Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра?	49
<i>В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, Е.Е. Киселева, Н.П. Стижак, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурyleв</i> Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных	58
<i>А.М. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, Е.Е. Зуева, О.В. Ананьева, Е.В. Бабенко, Л.В. Байдун, Е.А. Белякова, Е.В. Боякова, О.Г. Бортникова, М.В. Горчакова, Л.Ю. Гривцова, Е.Н. Гринкевич, Ю.В. Давыдова, Е.И. Захарько, О.И. Илларионова, Н.М. Капранов, Е.А. Королева, С.А. Коченгина, Е.Г. Кузьмина, Е.А. Кустова, Т.А. Макарова, Ю.В. Миролюбова, О.Е. Мурашкина, Т.Ю. Мушкарина, Е.С. Нишева, И.А. Новикова, Е.Ю. Осипова, Г.Э. Плужникова, М.Е. Почтарь, Н.В. Пронкина, Е.Б. Русанова, Е.Б. Рыбкина, О.В. Селиверстова, Н.Н. Тупицин, Г.И. Улейская, Н.Т. Уразалиева, Л.Г. Фечина, О.В. Хороших, О.Е. Царева, Л.А. Шекина, С.А. Плясунова, С.А. Луговская</i> Результаты внешнего контроля качества диагностики острого лимфобластного лейкоза методом проточной цитометрии	68

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

<i>А.В. Панферова, Н.М. Тимофеева, Ю.В. Ольшанская</i> Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы	76
---	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

<i>А.А. Рукавицын, О.А. Рукавицын</i> Препараты класса ингибиторов протеасом: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы и собственные данные)	86
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	90
---	----

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

- E.A. Nikitin, N.N. Sharkunov, V.G. Markaryan, N.A. Lobanova, V.V. Ptushkin*
Treatment patterns, outcomes and long term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry 8
- A.A. Danilenko, S.V. Shachtarina, V.V. Pavlov*
Risks of postmetachronous malignancies in patients with hodgkin lymphoma after radio- and chemotherapy 21
- N.G. Chernova, M.V. Nareyko, M.N. Sinitsyna, Y.V. Sidorova, G.A. Yatsyk, A.M. Kovrigina, E.E. Zvonkov, V.N. Dvirnyk, L.A. Kuzmina, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko*
Extranodal NK/T-cell lymphoma: a review of literature and case report 29
- S.A. Kharuzhyk, E.A. Zhavrid, N.V. Sachivko*
Comparison of diagnostic effectiveness of X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in patients with lymphoma after treatment 40
- V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, A.G. Korobova, E.N. Parovichnikova, A.V. Fedorova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova, V.G. Savchenko*
Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae carbapenems be appointed? 49
- V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmeltsev, E.E. Kiseleva, N.P. Stizhak, E.I. Kaytandzhan, V.V. Burylev*
Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in hematological cancer patients 58
- A.M. Popov, T. Yu. Verzhbitskaya, E. E. Zueva, O.V. Anan'eva, E.V. Babenko, L.V. Baydun, E.A. Belyakova, E.V. Boyakova, O.G. Bortnikova, M.V. Gorchakova, L. Yu. Gritsova, E.N. Grinkevich, Yu. V. Davydova, E. I. Zakhar'ko, O. I. Illarionova, N.M. Kapranov, E.A. Koroleva, S.A. Kochengina, E.G. Kuz'mina, E.A. Kustova, T.A. Makarova, Yu. V. Mirolyubova, O.E. Murashkina, T. Yu. Mushkarina, E.S. Nisheva, I.A. Novikova, E. Yu. Osipova, G.E. Pluzhnikova, M.E. Pochtar', N.V. Pronkina, E.B. Rusanova, E.B. Rybkina, O.V. Seliverstova, N.N. Tupitsin, G.I. Uleyskaya, N.T. Urazalieva, L.G. Fechina, O.V. Khoroshikh, O.E. Tsareva, L.A. Shehekina, S.A. Plyasunova, S.A. Lugovskaya*
Results of external quality control study in flow cytometric acute lymphoblastic leukemia diagnostics 69

RARE DISEASES

- A.V. Panferova, N.M. Timofeeva, Yu. V. Olshanskaya*
Genetic diagnosis of fanconi anemia. Literature review 76

PHARMACOTHERAPY

- A.A. Rukavitsyn, O.A. Rukavitsyn*
Proteasome inhibitors: situation and prospects (literature review and own data) 86

- INFORMATION FOR AUTHORS 90**

Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина

Е.А. Никитин, Н.Н. Шаркунов, В.Г. Маркарян, Н.А. Лобанова, В.В. Птушкин

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Евгений Александрович Никитин eugene_nikitin@mail.ru

Работ, анализирующих долговременные последствия терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), в нашей стране и во всем мире значительно меньше, чем исследований, посвященных эффективности лечения, несмотря на их высокую востребованность. В нашей работе приводится анализ непосредственной эффективности и отдаленных последствий терапии пациентов с ЛХ по данным госпитального регистра Московского городского гематологического центра ГКБ им. С. П. Боткина за период с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г. В исследование включено 609 пациентов – 374 (61 %) женщины и 235 (39 %) мужчин. Медиана возраста составила 31 год (15–85 лет). У 164 (29 %) пациентов определена IV стадия, у 128 (22,5 %) – III стадия, у 256 (45 %) – II стадия, у 20 (3,5 %) – I стадия по классификации Cotswolds. В качестве 1-й линии терапии 26 % больных получали режим ABVD, 1,2 % – режим AVD, 5,6 % – режим COPP/ABVD, 22 % – режим BEACOPP-14, 19 % – режим BEACOPP-21, 2,8 % – BEACOPP усиленный, 2,6 % – EACOPP-14, 2,9 % – ABVD-BEACOPP. Одиннадцать процентов больных использовали другие протоколы, включая MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP и только лучевую терапию. Лучевая терапия была проведена 81 % больных. Позитронно-эмиссионная томография для промежуточной и финальной оценки была выполнена 37,6 % больных. После терапии 1-й линии длительная ремиссия была достигнута у 432 (75,2 %) пациентов. Вторая линия терапии потребовалась 117 (20,4 %) больным, умерли до начала 2-й линии 25 (4,4 %) пациентов. Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток была проведена 26 (22 %) из 117 пациентов с рецидивом после 1-й линии терапии. В группе локальных стадий у пациентов, получавших ABVD и AVD, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 96 %, у больных, получавших другие режимы, – 85 %. У пациентов с генерализованными стадиями различий в ОВ при сравнении разных модификаций режима BEACOPP с другими режимами не было. Различалась бессобытийная выживаемость (БСВ, время до следующей терапии, последнего визита или смерти): 5-летняя БСВ составила 71 и 56 % соответственно. BEACOPP усиленный и BEACOPP-14 имели преимущество перед BEACOPP базовым: 5-летняя БСВ составила 80, 77 и 63 % соответственно.

Анализ отдаленных последствий химиотерапии был проведен в сравнении с совмещенной по полу и возрасту контрольной группой, которую составили пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С. П. Боткина с 1 января 2008 г. по 1 января 2009 г. по поводу травм и инфекций ($n = 555$). Относительный риск развития вторых опухолей у пациентов с ЛХ составил 3,56. Относительный риск развития всех кардиальных событий, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и аритмии, у больных ЛХ составил 2,97. Полученные данные позволяют наметить пути улучшения результатов терапии ЛХ в практическом здравоохранении. К ним относятся повышение точности стадирования путем широкого применения позитронно-эмиссионной томографии, строгое соблюдение дозоинтенсивности химиотерапии, сокращение объема лучевой терапии, раннее включение в терапевтический план высокодозной терапии с поддержкой аутологичной трансплантации при развитии резистентности, использование таргетных препаратов, образование пациентов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, регистр, режим ABVD, режим BEACOPP, отдаленные последствия химиотерапии, антрациклиновая кардиотоксичность, вторые опухоли

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19

Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry

E.A. Nikitin, N.N. Sharkunov, V.G. Markaryan, N.A. Lobanova, V.V. Ptushkin

S.P. Botkin City Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 Second Botkinsky Pr., Moscow, 125284, Russia

Data on treatment results and long-term toxicity of patients with Hodgkin's lymphoma in Russian Federation are scarce. We present analysis of the S.P. Botkin Hospital based registry. Six hundreds nine patients were identified since 01.01.2006 to 31.12.2015, among them there were 374 (61 %) women and 235 (39 %) men. The median age was 31 years (range, 15–85). One hundred sixty four patients (29 %) had Cotswolds stage IV, 128 (22,5 %) – stage III, 256 (45 %) – stage II, and 20 (3,5 %) – stage I. Among first-line regimens ABVD was received by 26 % of patients, AVD – 1,2 %, COPP/ABVD – 5,6 %, BEACOPP-14 – 22 %, BEACOPP-21 – 19 %, BEACOPP escalated – 2,8 %, EACOPP – 2,6 %, ABVD-BEACOPP – 2,9 %. Sixty seven (11 %) patients received other regimens, including MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP and irradiation only. Radiotherapy was given to 81 % of patients. Long-term remission after first-line therapy was achieved in 432 patients (75,2 %). Second-line treatment was required in 117 patients (20,4 %). Twenty five patients (4,4 %) died before second-line therapy. High dose therapy with autologous stem cells rescue (HDCT-ASCT) was conducted in 26 of 117 (22 %)

patients with relapse after first-line treatment. Five-year overall survival in early stage patients, receiving ABVD was 96 % and 85 % in those, receiving other regimens. In patients with advanced stages no differences in overall survival were found when comparing BEACOPP modifications with other regimens. Time to next treatment (TTNT) was different: 5-year TTNT rate was 71 % in BEACOPP group compared to 56 % in patients, receiving other regimens. BEACOPP-escalated and BEACOPP-14 had an advantage over BEACOPP-21: 5-year TTNT rate was 80, 77 and 63 %, respectively.

Long-term toxicity was analyzed by comparing HL patients with age and sex-matched control group, consisting of patients, hospitalized to S.P. Botkin City Hospital between 01.01.2008 and 01.01.2009 for trauma or infection ($n = 555$). Standardized incidence ratio (SIR) of developing secondary malignancies was 3,56. SIR of developing all cardiac events, including myocardial infarction, heart failure or cardiac arrhythmia was 2,97.

The implications of these findings suggests several ways in which quality of care of HL patients can be improved. These measures include widespread use of PET for precise staging, improvement in integrated care pathways, education of patients, the abandonment of radiotherapy or reduction of volumes and doses of irradiation, greater use of HDCT-ASCT and targeted agents.

Key words: Hodgkin's lymphoma, registry, ABVD, BEACOPP, long-term toxicity, chemotherapy-induced cardiotoxicity, secondary malignancies

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) оказалась первой излечимой опухолью у человека. По данным больших многоцентровых исследований, при использовании адаптированной к риску терапии этой болезни более 80 % больных ЛХ излечиваются [1]. Такой прогресс стал возможен благодаря разработке более 40 лет назад комбинированной химиолучевой терапии и последовательному подбору оптимальных химиотерапевтических схем, обеспечивающих высокую эффективность и низкую токсичность, в том числе долгосрочную [2, 3]. Имплементация этих принципов вне клинических испытаний не прямолинейна. Во-первых, выборка больных в реальной клинической практике может существенно отличаться от контингента пациентов, участвующих в клинических испытаниях. Например, пациенты с цитопениями, гепатитами В и С и тяжелой сопутствующей патологией традиционно не включаются в клинические исследования. Во-вторых, в клинических испытаниях выше качество обследования, меры предосторожности и точность соблюдения доз и сроков введения препаратов, полей и доз лучевой терапии. В-третьих, клинические исследования позволяют отследить судьбу больных на большом промежутке времени. Наконец, большое значение имеют вопросы практической организации медицинской помощи в рамках конкретной системы здравоохранения.

Из-за благоприятного прогноза у большинства пациентов ЛХ стала моделью для изучения отдаленных эффектов лучевой терапии и химиотерапии. К сожалению, существенная часть пациентов умирает от отдаленных последствий лечения. Идеальная терапия должна обладать высокой эффективностью, в то время как токсичность, в том числе отсроченная, должна быть сведена к минимуму. Информация об отдаленных последствиях химиолучевого лечения требует непрерывного обновления и имеет особую ценность в реальной клинической практике.

Качественно охарактеризовать положение дел в практическом здравоохранении позволяют регистры. В настоящей работе мы представляем результаты лечения больных ЛХ, получавших лечение в Московском го-

родском гематологическом центре (МГГЦ) ГКБ им. С.П. Боткина. Цель исследования состояла в анализе показателей долговременной выживаемости при использовании различных вариантов терапии, анализе частоты вторых опухолей и отсроченных сердечно-сосудистых событий у больных ЛХ в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по демографическим показателям.

Материалы и методы

Выборка больных

В исследование включены все пациенты с ЛХ, которые состояли на учете в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г. МГГЦ обеспечивает медицинской помощью 3 административных округа Москвы: Центральный, Северный и Северо-Западный. Пациенты с ЛХ были идентифицированы с помощью прямого пересмотра карт и анализа базы данных. В анализ отдаленных последствий химиотерапии включались больные, у которых лечение было закончено до 1 января 2015 г. В случае если пациент завершил лечение более 5 лет назад и снят с учета, контакт с ним осуществлялся по телефону. Контрольную группу составила случайно совмещенная по полу и возрасту выборка больных, госпитализированных в ГКБ им. С.П. Боткина в 2008–2009 гг. по поводу травм, острых респираторных вирусных инфекций и кишечных инфекций. Таким образом, срок наблюдения за пациентами контрольной группы составил не менее 6 лет. Никто из пациентов контрольной группы не страдал ЛХ. Суммарно было идентифицировано 1500 пациентов, совмещенных по полу и возрасту с выборкой больных ЛХ. Со всеми пациентами был осуществлен контакт по телефону. Согласились на участие в исследовании и предоставили всю необходимую информацию 555 человек. Эти пациенты и составили контрольную группу.

Статистический анализ

Для сравнения параметрических переменных использовался коэффициент Стьюдента, для сравнения непараметрических данных применяли критерий χ^2

с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве показателей эффективности терапии использовались бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Майера, и различие между ними оценивалось с помощью *log-rank*-теста.

Под БСВ понималось время до следующей терапии, которое вычислялось как время от даты начала терапии 1-й линии до даты начала терапии 2-й линии, даты последнего визита или даты смерти от любой причины. ОВ вычислялась как время от даты начала терапии 1-й линии до даты смерти или даты последнего визита.

Частоту событий оценивали с учетом срока наблюдения за пациентами по формуле: частота на 100 персон-лет = (число наступивших событий/сумма числа лет наблюдения за всеми больными) × 100. Число лет наблюдения за каждым пациентом измерялось от даты начала терапии 1-й линии в группе больных ЛХ или даты госпитализации в группе контроля до наступления анализируемого события или последнего визита, что наступит раньше. Случаи смерти, не связанной с анализируемым событием, в этом анализе цензурировались. Относительный риск (ОР) рассчитывался как отношение наблюдаемой частоты на 100 персон-лет (в группе больных ЛХ) к ожидаемой частоте на 100 персон-лет (в контрольной группе). Поскольку частота отдаленных осложнений может быть непостоянна во времени, для сравнения вторых опухолей и сердечно-сосудистых событий использовался кумулятивный риск развития события.

Для анализа статистических данных использовали программы Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics, версия 23. Статистически достоверные различия определялись по значению $p < 0,05$. Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ГКБ им. С.П. Боткина.

Результаты

Выборочная оценка заболеваемости и демографических данных

Нами проведена выборочная оценка заболеваемости ЛХ в г. Москве. В обслуживаемых МГЦ Центральной

ном, Северном и Северо-Западном административных округах, по данным Мосгорстата на 1 января 2015 г., проживают 2 891 464 человека. За 9 лет, с 2006 по 2015 г., в МГЦ было идентифицировано 609 пациентов с ЛХ, причем частота ее выявления оставалась сравнительно постоянной. В среднем ежегодно выявлялось 43,7 новых случая (разброс 32–65). У мужчин новых случаев ежегодно было 17,3 (8–33), у женщин – 26,4 (17–36). Таким образом, заболеваемость ЛХ по данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина составляет 1,6 случая на 100 тыс. населения в год. Женщины заболевают несколько чаще мужчин. Распределение случаев ЛХ по годам представлено на рис. 1.

По данным сайта <http://globocan.iarc.fr>, заболеваемость ЛХ в развитых странах составляет 1,9–2,3 случая на 100 тыс. населения в год, в развивающихся странах – 0,5–0,8 случая. Анализ распределения пациентов с ЛХ по возрасту (рис. 2) свидетельствует, что пик заболеваемости приходится на период с 20 до 35 лет. Второго возрастного пика заболеваемости, который приходится на возраст старше 70 лет, в нашей выборке не наблюдалось.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В исследование включено 609 лиц, из них 374 (61 %) женщины и 235 (39 %) мужчин. Медиана возраста составила 31 год (15–85 лет). У 164 (29 %) пациентов определена IV стадия, у 128 (22,5 %) – III стадия, у 256 (45 %) – II стадия, у 20 (3,5 %) – I стадия по классификации Cotswolds. Стадия не была указана в медицинских документах у 41 пациента. В-симптомы выявлены у 314 (63 %) пациентов. Массивная опухоль средостения обнаружена у 37 (8 %). Статус ECOG больше 2 – у 64 (13 %) пациентов. Уровень гемоглобина < 110 г/л выявлен у 141 (26 %) из 535 пациентов.

Гистологический вариант ЛХ не был указан или не был уточнен у 49 (8 %) пациентов. У 442 (78 %) пациентов выявлен нодулярный склероз, у 92 (16,4 %) – смешанно-клеточный вариант, лимфоидное преобладание – у 9 (1,6 %), лимфоидное истощение – у 8 (1,4 %) больных. Нодулярный вариант лимфоидного преобладания ЛХ был констатирован у 9 (1,3 %) пациентов. Иммуногистохимическое исследование было проведено у 237 (39 %) пациентов.

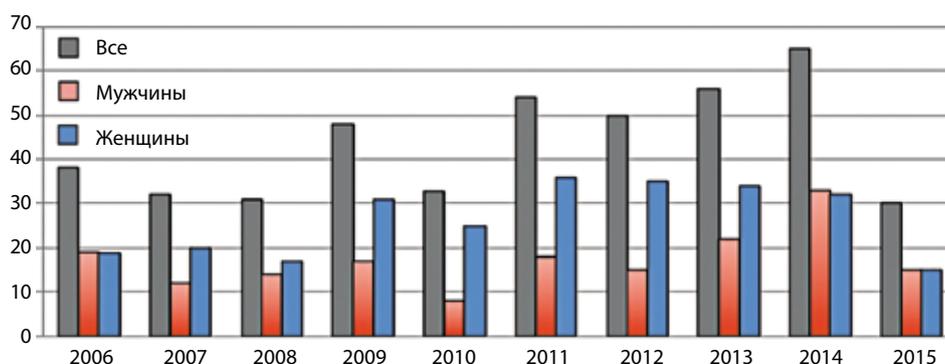


Рис. 1. Число новых случаев лимфомы Ходжкина, зарегистрированных в МГЦ ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г.

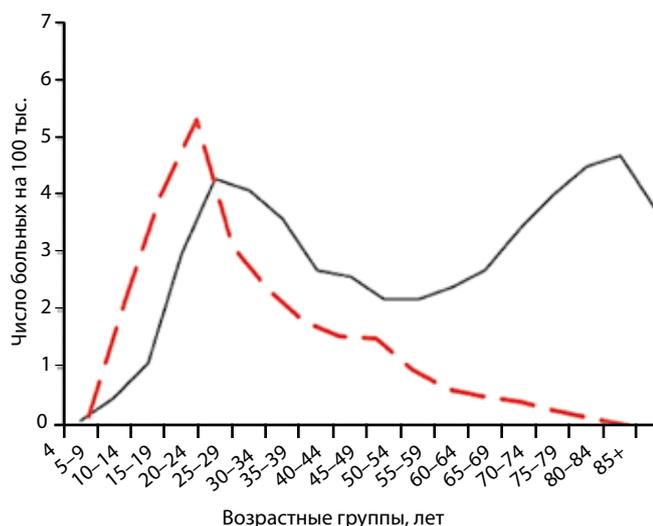


Рис. 2. Распределение больных лимфомой Ходжкина по возрасту на момент установления диагноза в развитых странах (сплошная линия) и по данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина (пунктирная линия)

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) была выполнена 148 (37,6 %) пациентам. При этом у 32 (22 %) она использовалась для промежуточной оценки, у 90 (61 %) — для финальной оценки эффекта после 1-й линии терапии, у 10 — для диагностики рецидива. ПЭТ-исследование было проведено более 1 раза 22 пациентам.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных и качество диагностики

Показатель	n	%
Число больных	609	100
Возраст (разброс), лет	31 (15–85)	—
Женщины	374	61
Стадии по Cotswolds:		
I	20	3,5
II	256	45
III	128	22,5
IV	164	29
не указана	41	
В-симптомы		
A	185	37
B	314	63
Не указаны	110	
Поражение средостения (bulky) (n = 463)	37	8
ECOG ≥ 2 (n = 498)	168	13
Гемоглобин < 110 г/л	141/535	26

Терапия больных лимфомой Ходжкина

В качестве 1-й линии терапии 26 % больных получили режим ABVD, 1,2 % — режим AVD, 5,6 % — режим COPP/ABVD, 22 % — режим BEACOPP-14, 19 % — режим BEACOPP-21, 2,8 % — BEACOPP усиленный, 2,6 % — EACOPP-14, 2,9 % больных — ABVD-BEACOPP. Одиннадцать процентов больных получали другие протоко-

Таблица 2. Характеристика диагностики лимфомы Ходжкина

Исследование	n	%
ПЭТ	148	37,6
Промежуточная оценка:		
ПЭТ-2	32	22
ПЭТ-3	14	9
ПЭТ-4	3	2
ПЭТ-4	15	10
Финальная оценка после 1-й линии	90	61
ПЭТ в рецидиве	10	7
ПЭТ в ремиссии	3	2
Дата неизвестна	26	17,5
Исследование выполнено более 1 раза	22	15

Примечание. Данные о проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) представлены в картах 393 больных.

лы, включая MOPP-ABVD, LABO, LOPP, SEA/ABVD, CHOP, R-CHOP, только лучевую терапию, паллиативное лечение, или информация не была предоставлена. Данных о лучевой терапии не было в картах у 123 пациентов. Лучевая терапия была проведена 395 (81 %) из 486 больных. Выбор терапии 1-й линии суммирован на рис. 3.

После терапии 1-й линии длительная ремиссия была достигнута у 432 (75,2 %) пациентов. Вторая линия терапии потребовалась 117 (20,4 %) больным, умерли до начала 2-й линии 25 (4,4 %) пациентов. Распределение вариантов терапии, которая проводилась пациентам в качестве 2-й линии, представлено в табл. 3.

Как видно из таблицы, число смертей примерно одинаково во всех группах, однако частота применения терапии 2-й линии достоверно выше у пациентов, не получавших программного лечения ($p = 0,001$ при сравнении режимов ABVD/AVD/BEACOPP с другими вариантами терапии).

Анализ выживаемости

Выживаемость в нашей выборке больных достоверно различалась в зависимости от стадии согласно Cotswolds (рис. 4). Десятилетняя БСВ (см. раздел «Материалы и методы») у пациентов с I и II стадией составила 75 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — только 50 % ($p = 0,00001$). Общая 10-летняя выживаемость у пациентов с локальными стадиями составила 87 %, а у пациентов с генерализованными стадиями — 73 %, различие высокодостоверно ($p = 0,005$).

При сравнении различных режимов химиотерапии, которые применялись в лечении пациентов с локальными стадиями, наиболее эффективными оказались режимы ABVD и AVD, которые получали 134 пациента (рис. 5).

Пятилетняя БСВ в группе больных, получавших ABVD и AVD, составила 80 %, 10-летняя — 74 %. У больных, получавших другие режимы, 5-летняя БСВ оказа-

Таблица 3. Терапия 2-й линии

Показатель	После ABVD/AVD (n = 177)		После BEACOPP/EACOPP (n = 284)		После других программ (n = 117)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Ремиссия	142	80 %	226	79 %	64	56 %
Умерли	8	4 %	10	4 %	7	7 %
2-я линия	27	16 %	48	17 %	42	37 %
Режимы	BEACOPP	14 (52 %)	IGEV	18 (38 %)	BEACOPP	36 %
	ABVD	2	Dexa BEAM	8 (16 %)	ABVD	4 (10 %)
	CEP	2	DHAP	9 (18 %)	DHAP	5 (12 %)
	IGEV	2	BEACOPP	5 (10 %)	COPP	3 (7 %)
	DHAP	1	GEMOX	2	Паллиатив	5 (12 %)
	LABO	1	COPP ABVD	1	CEPP	3 (7 %)
	Паллиатив	3	GDP	2	IGEV/GDP	2
	Не указано	2	CEMD	1	LABO	1
			CVDP	1	CHOP	2
			ABVD	1	Dexa-BEAM	2 (14 %)

Примечание. *В таблице не указаны дети и подростки, которым терапия проводилась по детским протоколам, а также пациенты, которым по тяжести состояния проводилась паллиативная терапия (n = 35).

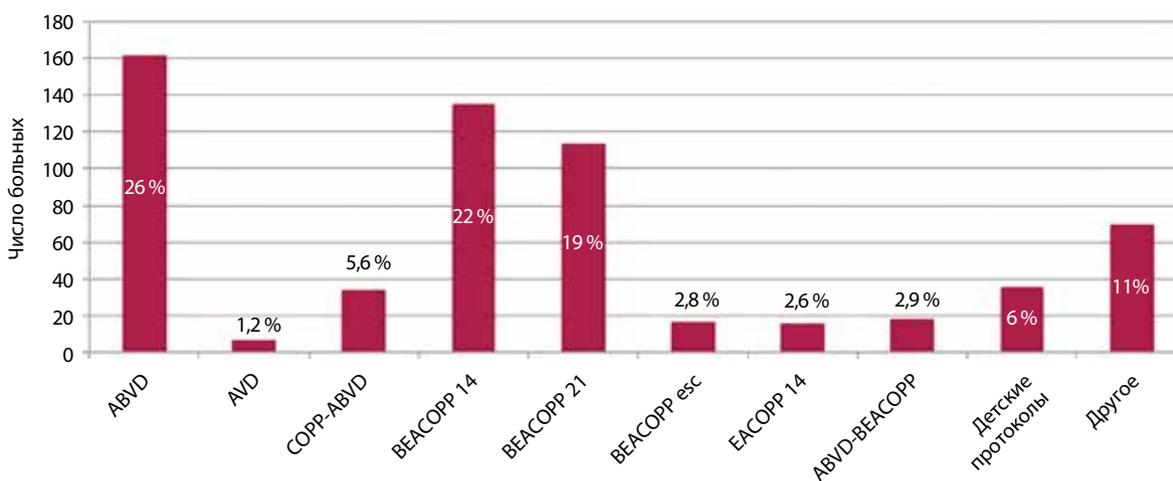


Рис. 3. Терапия 1-й линии. Другое: комбинации разных программ, MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP, R-CHOP, только лучевая терапия, паллиативное лечение, неизвестно

лась равна 62 %, 10-летняя – 58 % ($p = 0,06$). ОВ у пациентов, получавших ABVD/AVD и другие режимы, достоверно не различалась ($p = 0,4$). В группе ABVD/AVD 5-летняя ОВ составила 96 %, у больных, получавших другие режимы, – 85 % (см. рис. 5).

При сравнении различных режимов химиотерапии у пациентов с III и IV стадией явное преимущество имел режим BEACOPP (рис. 6). Пятилетняя БСВ у больных, получавших BEACOPP, составила 71 %, 10-летняя – 68 %, тогда как у пациентов, получавших другие режимы, – 56 и 56 % соответственно ($p = 0,07$). Различий в ОВ не было. У больных, получавших BEACOPP, 5-летняя ОВ составила 87 %, у получавших другие режимы терапии – 81 % ($p = 0,6$).

При сравнении различных модификаций режима BEACOPP у больных с генерализованными стадиями преимущества имели режимы BEACOPP-14 и BEACOPP усиленный по сравнению с BEACOPP базовым, хотя различия не достигают статистической достоверности. Пятилетняя БСВ у больных, получавших усиленный режим BEACOPP, составила 77 %, 10-летняя – 77 %. У больных, получавших режим BEACOPP-14, 5-летняя БСВ – 80 %, 10-летняя – 68 %. У пациентов, получавших базовый режим BEACOPP, эти показатели оказались равны 63 и 53 % соответственно. Различий в ОВ между этими режимами не было (данные не показаны). У больных с генерализованными стадиями некоторое преимущество имел режим EACOPP-14 по срав-

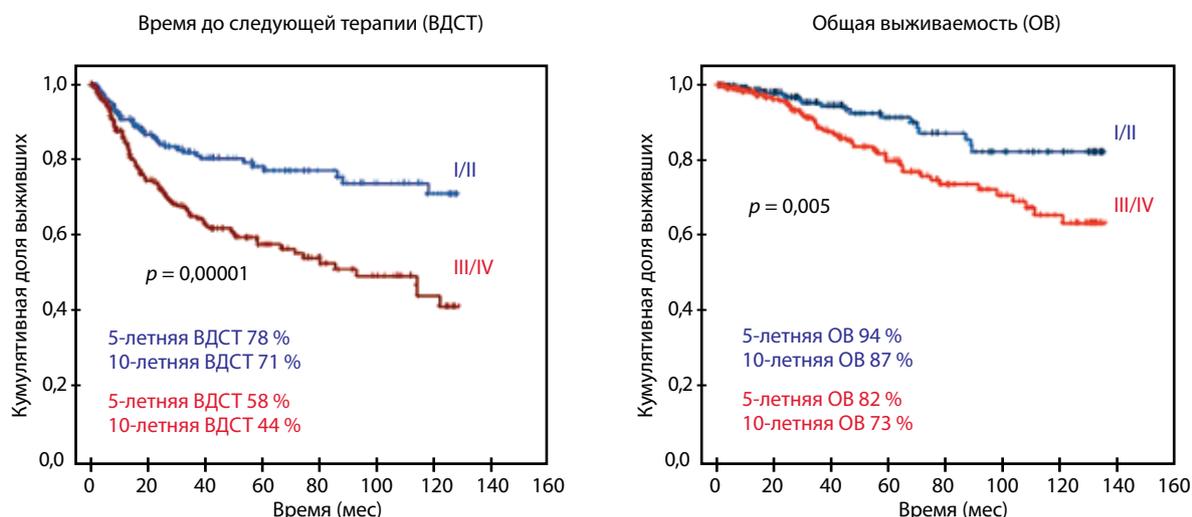


Рис. 4. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина в зависимости от стадий по Cotswolds

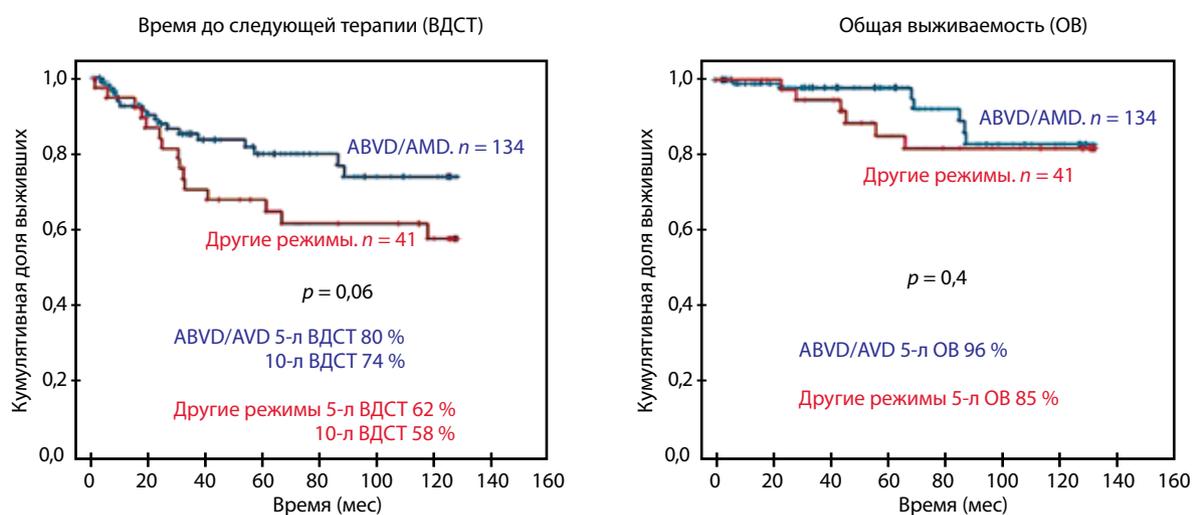


Рис. 5. Локальные стадии: сравнение ABVD/AVD и других режимов. Другие режимы: комбинации разных программ, COPP, COPP/ABVD, MOPP-ABVD, LABO, SEA/ABVD или только лучевая терапия. Пациенты, получавшие лечение по детским программам OEPA COP DAC, OPRA, в анализ не включались

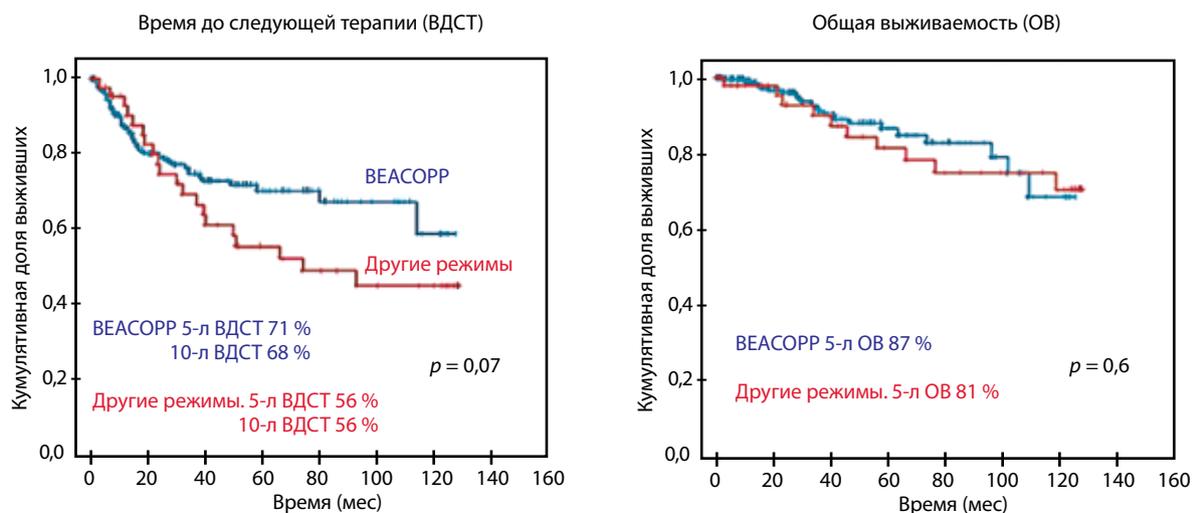


Рис. 6. Сравнение выживаемости больных с локальными и генерализованными стадиями, получавших BEACOPP и другие варианты терапии

нению с BEACOPP-14, хотя различия не достигли статистической достоверности.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДТ-аутоТГСК) была проведена 26 (22 %) из 117 пациентов с рецидивом после 1-й линии терапии. Срок проведения ВДТ-аутоТГСК, режим циторедукции и выживаемость представлены на рис. 7. У 5 пациентов развился поздний рецидив. Один из них умер после ВДТ аутоТГСК. Четверо живы и находятся в стадии ремиссии при сроках наблюдения 2, 5 и более 9 лет (2 больных). Ранний рецидив был констатирован у 21 пациента. Из них 6 умерли после ВДТ-аутоТГСК, остальные наблюдаются при медиане срока наблюдения после трансплантации 9,85 мес (разброс 2–115 мес). На рис. 7 видно, что в группе больных с ранним рецидивом, получивших ВДТ-аутоТГСК после 3 линий терапии, умерли 3 (37 %) из 8 пациентов; в группе больных, получивших ВДТ-аутоТГСК после 2 линий терапии, умерли 3 (25 %) из 12 пациентов. ОВ при сравнении аутоТГСК и режимов химиотерапии 3-й линии не различалась (данные не представлены).

Смертность

Из 609 пациентов умерли 67 (11 %). Причиной смерти в 42 (62 %) случаях послужила ЛХ, в 5 (7,5 %) – вторая опухоль, в 12 (19,5 %) случаях – другие причины. У 7 (10 %) пациентов причины смерти установить не удалось.

Анализ отдаленных последствий химиотерапии

Для анализа отдаленных последствий химиотерапии нами было проведено сравнение с контрольной группой, которую составили пациенты, госпитализированные в инфекционное и травматологическое отделения ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2008 г. по 1 января 2009 г. Выборка больных контрольной группы была целенаправленно совмещена с группой больных ЛХ по полу и возрасту. Для этого в журналах госпитализаций ГКБ им. С.П. Боткина было идентифицировано суммарно 1500 пациентов, поступавших в травматологическое и инфекционное отделения. Помимо идентификационных данных учитывали дату госпитализации и диагноз. Анализ событий, происходивших в течение 8 лет от момента госпитализации, осуществ-

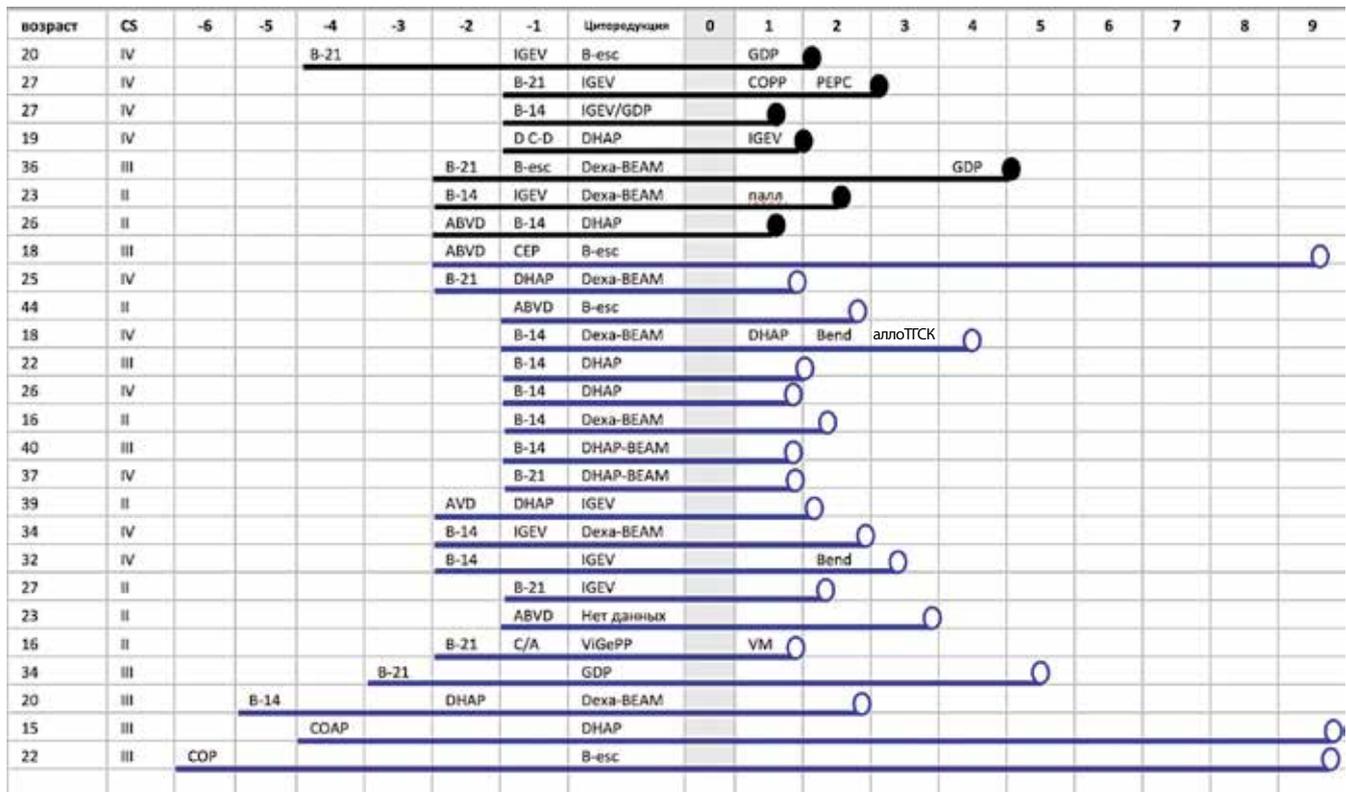


Рис. 7. Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Характеристика больных, срок проведения трансплантации, режим циторедукции и выживаемость. Верхняя графа: 0 – точка проведения трансплантации. В графе «циторедукция» приведены режимы, проводившиеся в терапии рецидива перед трансплантацией. В графах -1, -2... – годы после трансплантации. В графе CS представлены стадии согласно Cotswolds. Черными линиями обозначены умершие больные, синими линиями – наблюдающиеся пациенты. Над каждой прямой указаны режимы химиотерапии, проводившиеся в соответствующих годах. Обозначения режимов: B-21 – BEACOPP-21 (блеомицин, эпопозид, адриабластин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон); B-14 – BEACOPP-14; B-esc – BEACOPP эскалированный; ABVD – адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; Dexa – дексаметазон; BEAM – кармустин, цитозар, мелфалан; DHAP – дексаметазон, цитозар, цисплатин; C/A – COPP/ABVD (COPP/CVPP – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон); ViGePP – винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, преднизолон; Bend – бендамустин; VM – вепезид, мелфалан; аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

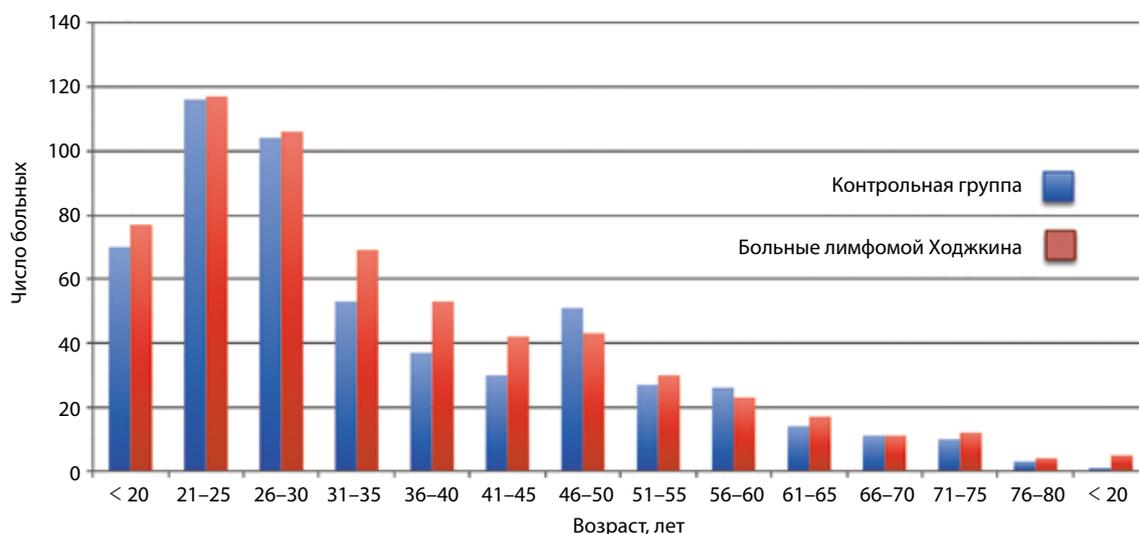


Рис. 8. Распределение по возрасту больных лимфомой Ходжкина и пациентов контрольной группы

ляли с помощью контакта с пациентами по телефону. Из 1500 пациентов 555 согласились участвовать в исследовании и ответили на все вопросы. Сопоставление контрольной группы и больных ЛХ по полу и возрасту представлено на рис. 8. Медиана возраста в контрольной группе составила 31 год (15–85 лет), в группе было 318 (57 %) женщин. Выборка контроля сопоставима по демографическим характеристикам с группой больных ЛХ.

Анализ вторых опухолей

Из 609 пациентов с ЛХ 2 и более опухоли диагностированы у 44 больных, в 10 случаях вторая опухоль была диагностирована до установления диагноза ЛХ, в 34 случаях — после лечения. Из опухолей, диагностированных после завершения терапии по поводу ЛХ, было 5 случаев лимфом, 5 — базально-клеточного рака кожи, 4 — острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома (ОМЛ/МДС), 3 — рака легкого, 3 — рака толстой кишки, 2 — рака молочной железы, 2 — рака желудка, 2 — саркомы мягких тканей и 2 случая рака щитовидной железы. Остальные опухоли представлены в табл. 4.

Из 555 пациентов контрольной группы вторые опухоли были выявлены у 9. Кумулятивный риск вторых опухолей у пациентов с ЛХ из контрольной группы представлен на рис. 9. ОР развития вторых опухолей у пациентов с ЛХ составил 3,56 ($p = 0,0007$).

Анализ сердечно-сосудистых событий

Данные по ОР сердечно-сосудистых событий были доступны относительно 278 пациентов с ЛХ и 555 пациентов контрольной группы. Анализ кардиальных событий в ретроспективном исследовании с помощью телефонного опроса затруднен. В связи с этим учитывали только объективно доказуемые события, которые были разделены на следующие категории:

1) инфаркт миокарда, куда включались все случаи инфаркта миокарда, постановка стента, аортокоронарное шунтирование или внезапная смерть;

Таблица 4. Вторые опухоли у больных лимфомой Ходжкина

Вторая опухоль	До диагноза	После лечения
Лимфома	2	5
Рак щитовидной железы	1	2
Эритремия	1	1
Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром	1	4
Пролактинома гипофиза	1	0
Рак верхней челюсти	1	0
Базально-клеточный рак	1	5
Менингиома	1	0
Плоскоклеточный рак кожи	1	0
Рак легкого	0	3
Рак толстой кишки	0	3
Рак молочной железы	0	2
Рак желудка	0	2
Саркома мягких тканей	0	2
Рак предстательной железы	0	1
Астроцитоза головного мозга	0	1
Мезотелиома плевры	0	1
Аденокарцинома надпочечника	0	1
Рак вульвы	0	1
Всего	10	34

2) сердечная недостаточность. Включались пациенты, которые были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности или наблюдаются у кардиолога и получают или получают лечение по поводу сердечной недостаточности;

3) нарушения ритма. К этой категории относились пациенты с мерцательной аритмией, пациенты после постановки водителя ритма или пациенты, которые были госпитализированы по поводу нарушений ритма.

Сердечно-сосудистые события наблюдались у 43 больных ЛХ, причем у 12 больных они сочетались. В целях сравнения у каждого пациента в контрольной группе и группе пациентов с ЛХ учитывалось только 1 событие, наступившее раньше. Инфаркт миокарда/внезапная смерть произошли у 13 пациентов с ЛХ (частота 0,9 на 100 персон-лет) и у 12 пациентов в группе контроля (частота 0,33). ОР этих событий составил 2,7 ($p = 0,001$). Сердечная недостаточность развилась у 22 больных ЛХ (частота 1,54) и у 21 пациента в группе контроля (частота 0,58; $p = 0,001$). ОР сердечной недостаточности составил 2,65. Наконец, нарушения ритма наблюдались в 2,54 раза чаще у больных ЛХ (8 случаев, частота 0,56), чем в группе контроля (8 случаев, частота 0,22; $p = 0,02$). Суммарно у больных ЛХ было идентифицировано 43 кардиальных события (3,006 случая на 100 персон-лет). В контрольной группе зарегистрировано 36 кардиальных событий (1,01 случая на 100 персон-лет). Различия статистически высоко достоверны ($p < 0,00001$), и ОР всех кардиальных событий у больных ЛХ составил 2,97. В данном исследовании нам не удалось выявить факторы, достоверно ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ осложнений со стороны легких, эндокринной системы в рамках ретроспективного исследования оказался невозможен.

Анализ фертильности

В анализ фертильности включались пациенты, удовлетворяющие следующим условиям: наличие информации о беременности и детях, мужчины в возрасте от 16 до 50 лет (верхнее ограничение по возрасту было установлено произвольно), женщины в возрасте от 16 до 40 лет, пациенты с ЛХ, наблюдавшиеся не менее 3 лет после лечения. Медиана срока наблюдения

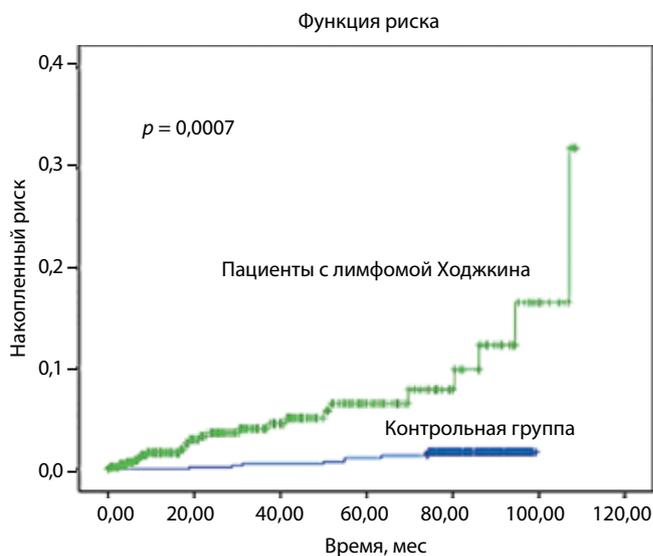


Рис. 9. Кумулятивный риск вторых опухолей у больных лимфомой Ходжкина в сравнении с контрольной группой

за больными ЛХ составила 8,5 года, срок наблюдения за пациентами контрольной группы — 87 мес, или 7,25 года. Учитывались дети, рожденные после лечения или даты госпитализации в контрольной группе. Этим условиям удовлетворяли 123 пациента с ЛХ и 433 пациента контрольной группы. Всего у 123 больных ЛХ было рождено 35 детей (0,28), в контрольной группе у 433 пациентов — 122 ребенка (0,28). Различия достоверны.

Обсуждение

В данной работе мы провели анализ эффективности лечения ЛХ, а также анализ отдаленных осложнений в клинической практике МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина. Заболеваемость ЛХ значительно колеблется в различных странах. Так, по состоянию на 2012 г. по данным больших статистических агентств заболеваемость колеблется от 1,9 до 2,3 на 100 тыс. населения в развитых странах и от 0,8 до 0,5 на 100 тыс. населения в развивающихся странах [4], (<http://globocan.iarc.fr>). В нашем исследовании расчетная частота ЛХ составила 1,6 на 100 тыс. населения. Эта цифра, возможно, занижена, поскольку часть пациентов могла обращаться за медицинской помощью в онкологические диспансеры.

Таблица 6. Сравнение частоты сердечно-сосудистых заболеваний

Показатель	Инфаркт миокарда	Сердечная недостаточность	Нарушения ритма	Все
Пациенты с лимфомой Ходжкина ($n = 278$), абсолютное число	13	22	8	43
Пациенты с лимфомой Ходжкина, частота на 100 персон-лет	0,9	1,54	0,56	3,006
Группа контроля ($n = 555$), абсолютное число	12	21	8	36
Группа контроля, частота на 100 персон-лет	0,33	0,58	0,22	1,01
Относительный риск	2,7	2,65	2,54	2,97
p	0,001	0,0001	0,02	0,00001

Второй возможной причиной может быть демографическая ситуация в России, связанная с меньшей продолжительностью жизни россиян в целом. Особенностью эпидемиологии ЛХ является бимодальный пик распределения заболеваемости по возрасту, который был описан еще в 1957 г. В. Масмаһон [5]. Этот бимодальный характер распределения сохраняется до сих пор по данным агентства SEER (www.seer.cancer.gov), хотя форма кривой различается в зависимости от расы, гистологического варианта, характеристик опухоли и пола. ЛХ выявляется реже у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте до 30 лет, однако в группе пациентов более старшего возраста — чаще у мужчин [6, 7]. В целом в Европе и США эта болезнь выявляется несколько реже у женщин. По данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина женщины заболевают чаще и 2-го пика, приходящегося на возраст старше 60 лет, не наблюдается. Это может быть связано с меньшей продолжительностью жизни россиян и частично объясняет более низкую частоту выявления ЛХ в московской выборке больных.

В настоящее время в европейских странах применяется адаптированная к риску терапия ЛХ, в соответствии с которой пациенты распределяются на несколько групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и генерализованные стадии [8]. Общими тенденциями терапии являются адаптация объема терапии к риску прогрессии, отказ или снижение объема лучевой терапии, использование препаратов, обладающих минимальным канцерогенным потенциалом, сохранение фертильности [9–14]. Наше исследование показывает, что применение этих принципов на практике нуждается в совершенствовании. Результаты лечения больных ЛХ с локальными и генерализованными стадиями существенно уступают результатам, полученным в больших европейских исследованиях. Анализ данных показывает явное преимущество программ ABVD и BEACOPP-14/esc по сравнению с другими курсами у больных как с локальными, так и с генерализованными стадиями. Показатели ОВ свидетельствуют о высоком проценте смертности больных ЛХ. ВДТ-аутоТГСК была выполнена только 23 % больных, которым она потенциально показана, и ее результаты не свидетельствуют о превосходстве этого метода в лечении рецидивов, в отличие от данных литературы. Отчасти это может объясняться поздним выполнением аутологичной трансплантации (в 3-й линии терапии). Может иметь значение неоптимальный выбор циторедуктивных режимов перед трансплантацией.

Более высокая по сравнению с общей популяцией частота вторых опухолей у пациентов с ЛХ как после лучевой терапии, так и после химиотерапии известна давно. Еще в 1972 г. Y.C. Argeneau и соавт. описали повышенный риск вторых опухолей после лечения ЛХ [15]. На основании анализа 425 пациентов, получавших лечение в Национальном институте здоровья

с 1953 по 1971 г., был выявлен 3,5-кратный риск развития вторых опухолей у больных ЛХ по сравнению с общей популяцией. Эта высокая частота могла объясняться использованием в то время в рамках комбинированной химиотерапии режима MOPP, обладающего высоким лейкемогенным потенциалом. Следует отметить, что нестандартные в настоящее время курсы химиотерапии, включая MOPP, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CNOP, и другие варианты лечения использовались у 11 % больных нашей выборки. Сочетанное химиолучевое лечение получили 81 % больных, что могло повлиять на более высокую частоту развития вторых опухолей.

Развитие 2 опухолей у 1 пациента может быть случайным совпадением, объясняться генетической предрасположенностью, иммунодефицитом или отражать канцерогенное влияние факторов окружения, которое приводит к развитию нескольких опухолей у 1 пациента [16–19]. Очевидно, что не все вторые опухоли вызваны лечением. При ЛХ наибольший риск был получен в отношении ОМЛ/МДС — в 22 раза. Второе место с 6–14-кратным риском занимают лимфомы, 3-е с 4–11-кратным риском — опухоли соединительной ткани, опухоли костей и рак щитовидной железы. Умеренный риск (в 2–6 раз) наблюдается в отношении солидных опухолей [16–20]. Выборка больных в нашей группе отражает ту же закономерность. Чаще всего наблюдались лимфомы и ОМЛ/МДС. Сравнительно небольшой объем выборки и непостоянство данных о полях облучения и дозах лучевой терапии в медицинских картах не позволяет нам уточнить роль индивидуальных факторов, содействующих развитию вторых опухолей.

Наше исследование показывает более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЛХ. Эта тема также не является новой. Кардиотоксичность хорошо охарактеризована, и идентифицировано множество факторов, ассоциированных с ней. К наиболее важным факторам риска антрациклиновой токсичности относятся общая кумулятивная доза [21], возраст [22], женский пол [23], генетические полиморфизмы *RARG* (S427L), *SLC28A3* (L461L) и *UGT1A6**4 (V209V) [24–26], сочетанное применение лучевой терапии и антрациклинов и, наконец, срок наблюдения [27]. Если говорить о лучевой кардиотоксичности, ключевое значение имеют кумулятивная доза > 30 Гр [28], разовая доза > 2 Гр [29], доза облучения на область сердца [30], одновременное использование антрациклинов [31, 32], факторы риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и, наконец, срок наблюдения за больными [31]. Эти факторы должны учитываться для снижения частоты кардиальных осложнений.

В рамках ретроспективного исследования можно было оценить только явно идентифицируемые события, которые приведены в разделе «Результаты». Риск всех кардиальных событий оказался достоверно выше как во всей группе больных ЛХ, так и при индивидуальном сравнении 3 выделенных нами категорий (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, наруше-

ния ритма). Результаты говорят о том, что серьезные сердечно-сосудистые осложнения развиваются ежегодно у 3 из 100 пациентов с ЛХ и только у 1 пациента из 100 в контрольной группе. Для возрастной категории 20–40 лет, к которой относятся 75 % наших больных, это большой риск. Более того, в нашем исследовании медиана срока наблюдения за пациентами сравнительно невелика и составляет 102 мес (8,5 года). С увеличением срока наблюдения за пациентами частота кардиотоксических проблем возрастает [31, 33]. Поэтому факторы, содействующие развитию кардиотоксических осложнений, должны быть учтены при выборе терапии.

В рамках ретроспективного исследования оценить долгосрочные осложнения со стороны легких, эндокринной системы, других органов оказалось невозможным.

Различий в фертильности в группе больных ЛХ и в контрольной группе не выявлено. Это может быть связано с редким использованием в настоящее время гонадотоксичных препаратов, широким использованием гормональной контрацепции и криоконсервирования спермы.

Выводы

При лечении ЛХ в общеклинической практике отмечается высокая частота неудач лечения. В терапии

2-й линии нуждаются 20 % пациентов. Аутологичная трансплантация выполняется только 23 % больных, которым она потенциально показана. Показатели ОБ свидетельствуют о высоком проценте смертности у больных ЛХ. Частота вторых опухолей в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе, совмещенной по полу и возрасту; частота кардиальных событий в 2,97 раза выше в группе пациентов с ЛХ по сравнению с группой контроля. Показатели фертильности в группе больных ЛХ и в контрольной группе не отличались на момент анализа, хотя данные нуждаются в дополнении.

Полученные данные позволяют наметить пути улучшения результатов терапии ЛХ в практическом здравоохранении. Это совершенствование гистологической диагностики ЛХ, точное стадирование путем более широкого использования ПЭТ, точная маршрутизация пациента и повышение химиотерапевтической дисциплины, сокращение объема лучевой терапии на основании точных данных о состоянии опухоли, полученных с помощью ПЭТ, использование таргетных препаратов в режимах индукции ремиссии перед аутоТСК, а также в качестве консолидации после трансплантации. Немаловажное значение имеет образование пациентов. Все эти меры должны быть внедрены в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zubrod C.G. Historic milestones in curative chemotherapy. *Semin Oncol* 1979;6(4):490–505. PMID: 394331.
- De Vita V.T. Jr, Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92(5):587–95. PMID: 6892984.
- Evens A.M., Hutchings M., Diehl V. Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(9):543–56. DOI: 10.1038/nponc1186.
- Kimby E., Brandt L., Nygren P., Glimelius B. SBU-group. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 2001; 40(2–3):185–97. PMID: 11441932.
- Macmahon B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957;10(5):1045–54. PMID: 13472655.
- Edgren G., Liang L., Adami H.O., Chang E.T. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol* 2012;27(3): 187–96. DOI: 10.1007/s10654-011-9647-5.
- Chen Y.T., Zheng T., Chou M.C. et al. The increase of Hodgkin's disease incidence among young adults. Experience in Connecticut, 1935–1992. *Cancer* 1997;79(11):2209–18. PMID: 9179069.
- Diehl V. et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;225–47.
- Herbst C., Rehan F.A., Brillant C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2010;95(3):494–500. DOI: 10.3324/haematol.2009.015644.
- Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10): 943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
- Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4096–104. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
- Dores G.M., Metayer C., Curtis R.E. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16): 3484–94. PMID: 12177110.
- Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C. et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011;117(6):1806–16. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278796.
- Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
- Arseneau J.C., Sponzo R.W., Levin D.L. et al. Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease. Possible association with intensive therapy. *N Engl J Med* 1972;287(22):1119–22. DOI: 10.1056/NEJM197211302872204.
- Boivin J.F., Hutchison G.B., Lyden M. et al. Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1984;72(2):233–41. PMID: 6420598.
- Henry-Amar M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1983;71(5):911–6. PMID: 6580491.
- Tucker M.A., Coleman C.N., Cox R.S. et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*

- 1988;318(2):76–81. DOI: 10.1056/NEJM198801143180203.
19. Travis L.B., Demark Wahnefried W., Allan J.M. et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(5):289–301. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.41.
20. Franklin J., Pluetschow A., Paus M. et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17(12):1749–60. DOI: 10.1093/annonc/mdl302.
21. Simbre I.V., Adams M.J., Deshpande S.S. et al. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3(6):493–505. PMID: 11696269.
22. Krischer J.P., Epstein S., Cuthbertson D.D. et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1544–52. PMID: 9193351.
23. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738–43. DOI: 10.1056/NEJM199506293322602.
24. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(3):683–95. DOI: 10.1111/bcp.13008.
25. Blanco J.G., Sun C.L., Landier W. et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1415–21. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8987.
26. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Kutok J.L. et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555–62. DOI: 10.1002/cncr.28256.
27. Moser E.C., Noordijk E.M., van Leeuwen F.E. et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(7):2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3392.
28. Schultz-Hector S., Trott K.R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):10–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.071.
29. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl): 77–85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.
30. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. . Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270(16):1949–55. PMID: 8411552.
31. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405.
32. Myrehaug S., Pintilie M., Tsang R. et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1486–93. DOI: 10.1080/10428190802140873.
33. Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M. et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191–6. PMID: 11134212.

Риски постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лучевого, химиолучевого лечения

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, В.В. Павлов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Светлана Васильевна Шахтарина danilenko@mrrc.obninsk.ru

Введение. Излечиваемость больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) достигла к настоящему времени высокого уровня. Дальнейшего повышения выживаемости больных можно добиться и за счет уменьшения смертности от поздних осложнений, прежде всего постметахронных злокачественных опухолей. Первично-множественные злокачественные опухоли становятся проблемой всей онкологии, в том числе и при ЛХ.

Материалы и методы. В исследование включено 2137 первичных больных ЛХ I, II, III и IV (наддиафрагмальное поражение) стадий, получивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре в период с 1968 по 2013 гг. Диагноз ЛХ верифицирован морфологически. Возраст больных ко времени начала лечения ЛХ — от 13 до 69 лет, в возрасте до 30 лет находилось 1609 (75,3 %) больных. Женщин было 1412 (66 %), мужчин — 725 (34 %).

Основным условием включения в исследование больных явился объем облучения, ограниченный лимфатическими областями выше диафрагмы, селезенкой.

В зависимости от метода и периода лечения больные разделены на 3 группы. Первую группу составили 363 пациента, получивших лечение в период с 1968 по 1977 г. — самостоятельную лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе: облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки (при отсутствии спленэктомии) с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Вторая группа — 1426 больных, получивших в период с 1978 по 1998 г. химиолучевое лечение. Химиотерапию проводили по схемам СОРР, СВРР. Объем ЛТ и СОД были идентичны таковым при самостоятельной ЛТ по радикальной программе. 3-я группа — 348 пациентов, получивших химиолучевое лечение в 1999–2013 гг.: химиотерапия по схемам 1-й линии и ЛТ очагов поражения и смежных областей с подведением уменьшенных (20–30 Гр) СОД облучения.

Применяли многопольный вариант ЛТ.

Для расчета заболеваемости постметахронными злокачественными новообразованиями подсчитывали количество человеко-лет наблюдения пациентов после лечения ЛХ в соответствующих возрастных 5-летних интервалах и в зависимости от пола. Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями популяции России получены из журнала «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН». Ожидаемая заболеваемость постметахронными опухолями больных ЛХ рассчитана в каждой возрастной группе в зависимости от пола. Относительный риск (ОР) развития постметахронных злокачественных опухолей у больных ЛХ определяли отношением наблюдаемой заболеваемости к ожидаемой. 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан по методу J. Vandenbroucke.

Результаты. Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после окончания лечения: 1-я группа — от 6 мес до 36 лет (медиана — 18 лет), 2-я группа — от 7 мес до 28 лет (медиана — 14 лет), 3-я группа — от 1 года до 17 лет (медиана — 7 лет). Количество человеко-лет наблюдения: 1-я группа — 5562, 2-я группа — 13 387, 3-я группа — 1906.

Постметахронные злокачественные новообразования выявлены у 87 (4,1 %) из 2137 пациентов: в 1-й группе у 27 (7,4 %) из 363, во 2-й группе — у 53 (3,7 %) из 1426, в 3-й группе — у 7 (2 %) из 348.

По 1 постметахронной злокачественной опухоли зарегистрировано у 81 больного, по 2 — у 5, 3 опухоли, возникшие последовательно, — у 1 больного. Общее количество постметахронных злокачественных опухолей составило 94 (33 — после лучевой, 61 — после химиолучевой терапии), из которых солидных было 90 (95,7 %), гемобластозов — 4 (4,3 %).

Сроки выявления опухолей после окончания терапии ЛХ варьировали от 1 до 31 года.

В подвергшихся облучению зонах находились опухоли верхних дыхательных путей (3 случая), щитовидной железы (11 случаев), слюнной железы (2 случая), мягких тканей передней грудной стенки (2 случая), кожи (2 случая), всего 20 (21,3 %) из 94 злокачественных новообразований.

В связи с небольшим периодом наблюдения больных, получивших химиолучевое лечение с применением уменьшенных СОД облучения (3-я группа), ОР постметахронных злокачественных опухолей рассчитан только для больных 1-й и 2-й групп (1789 пациентов, 18 949 человеко-лет наблюдения).

При применении лучевой или химиолучевой терапии с СОД облучения 40 Гр ОР постметахронных злокачественных опухолей составил 2,84 (95 % ДИ 1,85–2,98); для женщин — 3,01 (95 % ДИ 1,9–3,12), для мужчин — 2,45 (95 % ДИ 1,23–2,91).

После самостоятельной ЛТ относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у женщин составил 3,22 (95 % ДИ 2,11–4,75), после химиолучевой терапии — 2,89 (95 % ДИ 1,48–3,02); у мужчин — 2,51 (95 % ДИ 0,9–4,63) и 2,44 (95 % ДИ 1,04–2,96) соответственно.

ОР наиболее часто встречающихся постметахронных опухолей: рак молочной железы — 4,01 (95 % ДИ 2,46–5,98); рак желудка у женщин — 7,95 (95 % ДИ 3,2–14,4), рак желудка у мужчин — 4,03 (95 % ДИ 1,0–9,0); рак щитовидной железы у женщин — 7,81 (95 % ДИ 3,47–13,9).

Заключение. Больные ЛХ представляют группу более высокого риска развития злокачественных неоплазий по сравнению с общей популяцией, нуждаются в диспансерном наблюдении в целях выявления не только рецидива ЛХ, но и постметахронных злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиолучевая терапия, постметахронная злокачественная опухоль, носительный риск

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-20-28

Risks of postmetachronous malignancies in patients with Hodgkin lymphoma after radio- and chemotherapy

A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina, V.V. Pavlov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre;
4 Korolev St., Obninsk, 249036, Russia

Introduction. Cure rate of patients with Hodgkin lymphoma (HL) is high by present. Further survival increase can be achieved by reducing mortality from late complications primarily from postmetachronous malignancies. Primary multiple malignant tumor become a problem for all cancer, including HL.

Materials and methods. The study included 2137 patients with primary I, II, III, IV (epiphrenic lesion) stages HL who received treatment at the Medical Radiological Research Center from 1968 to 2013 years. The diagnosis was verified morphologically. At the time of treatment start the patient age was 13–69 years, before 30 years of age were 1609 (75.3 %) patients. Women were 1412 (66 %), men — 725 (34 %). The main condition for patient inclusion was the amount of irradiation, limited lymph areas above the diaphragm and spleen. Patients were divided into 3 groups depending on method and period of treatment.

1st group — 363 patients received treatment from 1968 to 1977 consisting of independent radiation therapy (RT) according to “radical” program — irradiation of lymphatic collectors above the diaphragm and spleen (in case without splenectomy) with 40 Gy total focal dose.

2nd group — 1426 patients received treatment from 1978 to 1998 consisting of radiochemotherapy. Chemotherapy (CT) was performed according to COPP, CVPP. RT volume and total focal dose were identical to those of independent RT according to “radical” program.

3rd group — 348 patients received treatment from 1999 to 2013 consisting of CT according to first-line scheme and RT of lesions and related areas with reduced total focal dose (20–30 Gy) exposure.

Multifield RT was used. To calculate the incidence of postmetachronous malignancies counted the number of patients/years of observation after HL treatment by age-appropriate five-year intervals and depending on gender. Incidence of malignant tumors in Russian population obtained from journal “Bulletin of the NN Blokhin Russian Cancer Research Center”. The expected incidence of postmetachronous tumors in HL patients calculated in each age group according to gender. The relative risk of postmetachronous malignant tumors in HL patients was determined by the ratio of observed to expected incidence. 95 % confidence interval is calculated by J. Vandenbroucke method.

Results. Follow-up duration after HL treatment was 6 months–36 years (median — 18 years) in the 1st group, 7 months–28 years (median — 14 years) in the 2nd group and 1–17 years (median — 7 years) in the 3rd group. The number of patients/years of observation was 5562 in the 1st group, 13387 — in the 2nd group and 1906 — in the 3rd group. Postmetachronous malignancies were diagnosed in 87 (4.1 %) from 2137 patients: in 27/363 (7.4 %) in the 1st group, in 53/1426 (3.7 %) — in the 2nd group and in 7/348 (2 %) — in the 3rd group. One postmetachronous malignant tumor diagnosed in 81 patients, in 5 patients — 2 tumors and in 1 patient — 3 tumors appeared consistently. Total number of postmetachronous malignancies was 94 (33 — after radiotherapy, 61 — after chemotherapy), from which solid tumors were 90 (95.7 %) and leukemia — 4 (4.3 %). Time of tumor diagnosis after HL treatment ranged from 1 to 31 years.

In exposed to radiation areas were upper respiratory tract tumors (3 cases), thyroid tumors (11 cases), salivary gland tumors (2 cases), soft tissues tumors of anterior chest wall (2 cases), skin tumors (2 cases) — total 20 from 94 malignancies (21.3 %). The relative risk of postmetachronous malignancies calculated only for patients of the 1st and the 2nd group (1789 pts, 18,949 pts/years of observation) due to short follow-up of patients receiving chemoradiotherapy with reduced total focal doses (the 3rd group). In case of radio- and radiochemotherapy with 40 Gy total focal dose the relative risk of postmetachronous malignancies was 2.84 (95 % confidence interval (CI) 1.85–2.98); for women — 3.01 (95 % CI 1.9–3.12), for men — 2.45 (95 % CI 1.23–2.91). In women the relative risk of postmetachronous malignancies was 3.22 (95 % CI 2.11–4.75) after independent RT and 2.89 (95 % CI 1.48–3.02) after radiochemotherapy; in man — 2.51 (95 % CI 0.9–4.63) and 2.44 (95 % CI 1.04–2.96), respectively. The relative risk common tumors: breast cancer — 4.01 (95 % CI 2.46–5.98); stomach cancer in women — 7.95 (95 % CI 3.2–14.4), stomach cancer in man — 4.03 (95 % CI 1.0–9.0); thyroid cancer in women — 7.81 (95 % CI 3.47–13.9).

Conclusion. Patients with HL are at higher risk of developing malignant neoplasms, compared with general population. They require medical follow-up in order to identify not only HL relapse, but postmetachronous malignancies.

Key words: Hodgkin lymphoma, radiotherapy, radiochemotherapy, postmetachronous malignant tumor, relative risk

Введение

В настоящее время лимфома Ходжкина (ЛХ) является потенциально излечимым заболеванием.

В связи со значительным увеличением продолжительности жизни больных ЛХ стали проявляться связанные с предшествовавшей терапией отдаленные патологические состояния, нередко приводящие к инвалидности и преждевременной смерти. К одним из самых серьезных поздних эффектов лечения относят постметахронные злокачественные опухоли (ПЗО).

По данным Р. Т. Норре (1997), кумулятивный риск смерти больных непосредственно от ЛХ в течение 25 лет после лечения составляет 24,2 %, от ПЗО – 13,5 % [1]. В некоторых исследованиях показано, что ПЗО являются ведущей причиной смерти больных ЛХ в отдаленном периоде [2]. Несмотря на наличие определенных методологических трудностей при сравнении онкологической заболеваемости, в большинстве исследований показано, что частота возникновения неоплазий у излеченных от ЛХ пациентов превышает заболеваемость злокачественными опухолями в общей популяции. Исследования как отдельных центров, так и многоцентровые с включением в анализ больших групп пациентов подтверждают, что частота таких злокачественных опухолей, как лейкемия, неходжкинские лимфомы, рак легкого, молочной железы, желудка, щитовидной железы, у пациентов, получивших лечение ЛХ, выше, чем в общей популяции [1, 3].

В настоящее время основное место в структуре постметахронных опухолей заняли солидные опухоли, появляющиеся у больных ЛХ обычно по прошествии 15 лет после лечения [4].

В России имеются лишь отдельные работы, в которых указывается частота возникновения ПЗО у больных ЛХ [5, 6], и только единичные исследования, изучающие относительный риск (ОР) их возникновения [7].

Цель исследования – оценить ОР развития ПЗО у больных ЛХ после лучевого и химиолучевого лечения с облучением лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки в суммарной очаговой дозе (СОД) облучения 40 Гр.

Материалы и методы

В исследование включено 2137 первичных больных ЛХ I, II, III_s IV стадии (наддиафрагмальное поражение), получивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба в период с 1968 по 2013 г. Диагноз ЛХ был верифицирован морфологически у всех больных. Распространенность опухолевого процесса определяли в соответствии с рекомендациями Комитета по установлению стадий ЛХ, принятыми в Ann-Arbor (1971) [8], дополненными в Cotswold (1989) [9]. Возраст больных ко времени начала лечения ЛХ составлял от 13 до 69 лет. В возрасте до 30 лет находились 1609 (75,3 %) больных. Пациентов женского пола было 1412 (66 %), мужского – 725 (34 %).

Основным условием включения в исследование явился объем опухолевого поражения и облучения, ограниченный лимфатическими областями выше диафрагмы, селезенкой. В зависимости от метода и периода лечения больные разделены на 3 группы.

Первую группу составили 363 пациента, получившие лечение в период с 1968 по 1977 г.: самостоятельную лучевую терапию (ЛТ) – облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки (при отсутствии спленэктомии) с подведением СОД облучения 40 Гр. ЛТ дополняли введением винбластина у 48 % пациентов. Женщин было 250 (68,8 %), мужчин – 113 (31,2 %).

Вторую группу составили 1426 больных, получивших в период с 1978 по 1998 г. комбинированное химиолучевое лечение. Женщин было 927 (65 %), мужчин – 499 (35 %). Химиотерапию проводили по схемам COPP или CVPP. Количество циклов составляло от 1 до 6 (медиана – 4 цикла) в зависимости от распространенности опухолевого процесса и программы лечения. Объем ЛТ и СОД при химиолучевом лечении были идентичны таковым при самостоятельной ЛТ.

Третью группу составили 348 больных, получивших лечение в период с 1999 по 2013 г.: химиотерапию по схемам COPP, COPP/ABV, ABVD, BEACOPP-21 и ЛТ очагов поражения и смежных областей с подведением уменьшенных (20–30 Гр) СОД облучения. Женщин было 235 (67,5 %), мужчин – 135 (32,5 %).

ЛТ осуществляли на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус», «Агат» с источником излучения ⁶⁰Со.

Применяли многопольный вариант ЛТ [10] с подведением разовой очаговой дозы 2 Гр, 5 раз в неделю. Спинной мозг в шейном отделе экранировали свинцовым блоком с 1-го дня облучения, в грудном отделе – после подведения СОД 20 Гр. Кроме того, экранировали гортань и верхушку сердца.

Ткань молочной железы могла лишь частично (внутренний квадрант) попадать в поле облучения средостения в зависимости от поперечных размеров поля облучения и конфигурации молочной железы.

Для расчета заболеваемости ПЗО подсчитывали количество человеко-лет наблюдения пациентов после лечения ЛХ в соответствующих возрастных 5-летних интервалах и в зависимости от пола.

Интервал наблюдения определялся периодом времени между датой окончания терапии больного ЛХ и получения последних сведений о пациенте. После выявления ПЗО наблюдение продолжалось в целях мониторинга вероятного появления дальнейших опухолей и определения продолжительности жизни. Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями в популяции России получены из журнала «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН» [11].

Ожидаемая заболеваемость ПЗО больных ЛХ рассчитана в каждой возрастной группе в зависимости от пола.

ОР развития ПЗО у больных ЛХ определяли отношением наблюдаемой заболеваемости к ожидаемой.

95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан по методу J. Vandenbroucke [12].

Результаты

Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после окончания лечения находилась в диапазоне: 1-я группа ($n = 363$) – от 6 мес до 36 лет (медиана 18 лет), 2-я группа ($n = 1426$) – от 7 мес до 28 лет (медиана 14 лет), 3-я группа ($n = 348$) – от 1 года до 17 лет (медиана 7 лет). Число человеко-лет наблюдения: 1-я группа – 5562, 2-я группа – 13 387, 3-я группа – 1906.

В течение периода наблюдения ПЗО зарегистрированы у 87 (4,1 %) из 2137 пациентов.

ПЗО возникли в 1-й группе у 27 (7,4 %) пациентов, во 2-й группе – у 53 (3,7 %), в 3-й группе – у 7 (2 %) больных.

У 81 пациента зарегистрировано по 1 ПЗО, у 5 – по 2, у 1 – 3 опухоли, возникших последовательно. Общее количество ПЗО составило 94 (33 – после лучевой, 61 – после химиолучевой терапии).

Все обнаруженные злокачественные новообразования были верифицированы морфологически. Подавляющее большинство злокачественных неоплазий (90 случаев, 95,7 %) представлено солидными опухолями различного генеза (табл. 1). Гемобласты диагностированы у 4 (4,3 %) больных: острый лейкоз – 1 случай, неходжкинская лимфома – 3 случая.

Сроки выявления ПЗО варьировали от 1 до 31 года после окончания терапии ЛХ.

В подгруппах больных, получивших химиолучевое лечение, все ПЗО возникли у пациентов, не имевших рецидивов ЛХ и не получавших в последующем какой-либо дополнительной цитостатической терапии. Среди пациентов, первичным лечением которых являлась самостоятельная ЛТ, только 4 из 27 больных с постметахронными опухолями получили химиотерапию по поводу рецидива ЛХ.

Распределение постметахронных злокачественных неоплазий в зависимости от вида терапии ЛХ представлено в табл. 2–4.

В подвергшихся облучению зонах находились опухоли верхних дыхательных путей (3 случая), щитовидной железы (11), слюнной железы (2), мягких тканей передней грудной стенки (2), кожи (2 случая), всего 20 (21,3 %) из 94 злокачественных новообразований.

Частота ПЗО у больных ЛХ, получивших в качестве первичного лечения только ЛТ (1-я группа), составила 9,0 %, в том числе среди мужчин – 6,2 %, женщин – 10,4 %, во 2-й группе (комбинированное химиолучевое лечение с применением СОД 40 Гр) – 3,8; 3,2 и 4,0 % соответственно. В 3-й группе (химиолучевое лечение с применением СОД облучения 20–30 Гр) все опухоли развились у женщин – 3,0 %.

В связи с небольшим периодом наблюдения больных 3-й группы, получивших химиолучевое лечение

Таблица 1. Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение ($n = 2137$)

Локализация	Количество опухолей	Сроки выявления, лет	Медиана, лет
Шейка матки	5	1–20	14
Тело матки	5	1–17	13
Яичник	3	3; 17; 28	
Вульва	1	21	
Молочная железа	23	1–24	15
Желудок	12	5–22	9
Толстая кишка	2	11; 26	
Сигмовидная кишка	1	17	
Прямая кишка	2	8; 9	
Поджелудочная железа	1	16	
Щитовидная железа	11	5–31	16
Лор-органы	3	1; 15; 30	
Кожа	7	8–24	20
Почка	2	8; 20	
Мочевой пузырь	2	1; 10	
Кость	2	8; 12	
Слюнная железа	2	14; 27	
Мягкие ткани	2	24; 29	
Предстательная железа	1	11	
Печень	1	20	
Плевра	1	8	
Метастазы в головной мозг из невыявленного первичного очага	1	15	
Острый лейкоз	1	7	
Неходжкинская лимфома	3	1,5; 2,0; 20	
Всего	94		

с применением уменьшенных СОД облучения, ОР возникновения ПЗО рассчитан только для больных 1-й и 2-й групп ($n = 1789$; 18 949 человеко-лет наблюдения).

ОР возникновения ПЗО для всей когорты больных ЛХ, получивших лучевое или химиолучевое лечение с использованием СОД 40 Гр, составил 2,84 (95 % ДИ 1,85–2,98); для мужчин – 2,45 (95 % ДИ 1,23–2,91), для женщин – 3,01 (95 % ДИ 1,9–3,12) (табл. 5).

После самостоятельной ЛТ ОР развития ПЗО у женщин составил 3,22 (95 % ДИ 2,11–4,75), после химиолучевой терапии – 2,89 (95 % ДИ 1,48–3,02);

Таблица 2. Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших самостоятельную лучевую терапию (n = 363)

Локализация опухоли	Лучевая терапия по радикальной программе		
	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	Абс.	%	
Молочная железа	10	4,0*	1; 9; 12; 15; 15; 20; 21; 22; 23; 24
Шейка матки	1	0,4*	8
Яичник	1	0,4*	28
Желудок	3	0,8	9; 15; 17
Прямая кишка	1	0,3	8
Сигмовидная кишка	1	0,3	17
Толстая кишка	2	0,5	11; 26
Поджелудочная железа	1	0,3	16
Щитовидная железа	4	1,1	15; 21; 23; 31
Лор-органы	2	0,5	15; 30
Острый лейкоз	1	0,3	7
Кожа	2	0,5	21; 24
Слюнная железа	2	0,5	14; 27
Мягкие ткани	2	0,5	24; 29
<i>Всего</i>	<i>33</i>		

*Рассчитано от числа женщин.

у мужчин – 2,51 (95 % ДИ 0,9–4,63) и 2,44 (95 % ДИ 1,04–2,96) соответственно (табл. 6, 7).

Во всех рассматриваемых группах больных ОР возникновения постметахронных злокачественных неоплазий превысил 1,0, составив для общей группы больных 2,84. ОР оказался наименьшим (2,44) у мужчин, получивших комбинированную химиолучевую терапию, наибольшим (3,22) – у женщин, подвергнутых самостоятельной ЛТ по радикальной программе.

ОР наиболее часто встречающихся постметахронных опухолей: рак молочной железы (РМЖ) – 4,01 (95 % ДИ 2,46–5,98); рак желудка у женщин – 7,95 (95 % ДИ 3,2–14,4), у мужчин – 4,03 (95 % ДИ 1,0–9,0); рак щитовидной железы у женщин – 7,81 (95 % ДИ 3,47–13,9) (табл. 8).

Все рассчитанные ОР указанных злокачественных опухолей оказались в пределах 95 % ДИ, за исключением риска развития рака щитовидной железы у мужчин (8,93; 95 % ДИ 0–0,44).

Постметахронные опухоли явились причиной смерти 31 (35,6 %) из 87 больных в течение периода наблюдения.

Таблица 3. Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших комбинированное химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр (n = 1426)

Локализация опухоли	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	абс.	%	
Молочная железа	11	1,18*	2; 6; 7; 11; 11; 12; 14; 17; 17; 18; 18; 19; 24
Шейка матки	4	0,43*	1; 9; 14; 20
Тело матки	4	0,43*	1; 10; 12; 14; 17
Яичник	1	0,12*	3
Влагалище	1	0,12*	21
Желудок	9	0,63	5; 8; 9; 9; 9; 10; 13; 17; 22
Прямая кишка	1	0,07	9
Щитовидная железа	6	0,4	5; 6; 12; 13; 16; 19
Почка	2	0,14	8; 20
Мочевой пузырь	2	0,14	1; 10
Предстательная железа	1	0,2**	11
Кость	2	0,14	8; 12
Лор-органы	1	0,07	1
Печень	1	0,07	20
Мезотелиома	1	0,07	8
Неходжкинская лимфома	1	0,07	20
Кожа	5	0,3	8; 10; 13; 20; 20
Метастазы в головной мозг из невыявленного первичного очага	1	0,07	15
<i>Всего</i>	<i>54</i>		

*Рассчитано от числа женщин; **рассчитано от числа мужчин.

Таблица 4. Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших комбинированное химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 20–30 Гр (n = 348)

Локализация опухоли	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	абс.	%	
Тело матки	1	0,42*	10
Яичник	1	0,42*	17
Молочная железа	2	0,84*	6; 17
Щитовидная железа	1	0,42*	2
Неходжкинская лимфома	2	0,84*	1,5; 2
<i>Всего</i>	<i>7</i>		

*Рассчитано из числа женщин.

Таблица 5. Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр

Пол	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Мужской	612	5917	9,37	23	2,45	1,23–2,91
Женский	1177	13032	21,20	64	3,01	1,9–3,12
<i>Всего</i>	<i>1789</i>	<i>18949</i>	<i>30,57</i>	<i>87</i>	<i>2,84</i>	<i>1,85–2,98</i>

Таблица 6. Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у женщин, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр

Метод лечения	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Лучевая терапия	250	3992	8,07	26	3,22	2,11–4,75
Химиолучевая терапия	927	9040	13,13	38	2,89	1,48–3,02

Таблица 7. Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у мужчин, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр

Лечение	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Лучевая терапия	113	1570	2,79	7	2,51	0,9–4,63
Химиолучевая терапия	499	4347	6,53	16	2,44	1,04–2,96

Таблица 8. Относительные риски развития наиболее часто встречающихся постметахронных опухолей у пациентов, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр

Опухоль	Пол	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
		ожидаемая	Наблюдаемая		
Рак молочной железы	Женский	5,24	21	4,01	2,46–5,98
Рак желудка	Мужской	0,99	4	4,03	1,0–9,0
	Женский	1,01	8	7,95	3,2–14,4
Рак щитовидной железы	Женский*	1,15	9	7,81	3,47–13,9

* Величина относительного риска рака щитовидной железы у мужчин (8,93) находится вне пределов 95 % доверительного интервала (0–0,44).

Обсуждение

В настоящее время отмечается заметное увеличение числа больных, имеющих несколько одновременно или последовательно развившихся злокачественных опухолей. В нашем исследовании в когорте 2137 больных ЛХ, получивших лечение, злокачественные опухоли были диагностированы в последующем у 87 (4,1 %). При этом у 6 пациентов возникло последовательно несколько опухолей: у 5 – по 2, у 1 – 3 опухоли. Развитие у больного 2 и более злокачественных

новообразований, как известно, рассматривается как первично-множественная злокачественная опухоль (ПМЗО). Увеличение частоты ПМЗО объясняется повышением заболеваемости злокачественными опухолями, улучшением их диагностики, но прежде всего увеличением числа больных, длительно живущих после лечения первичной опухоли. Как отмечено А.В. Бойко (2002), «из-за патогенетического подхода лечение первичной опухоли устраняет последнюю как следствие, а не причину болезни, в связи с чем больные дожива-

ют до второй, третьей и последующих опухолей, а также новообразований, характерных для соответствующего возрастного периода жизни» [13].

В зависимости от сроков выявления принято различать синхронные и метасинхронные ПМЗО. В нашем исследовании все опухоли были метасинхронными. Ранее нами представлены данные о злокачественных опухолях, которые были выявлены у больных ЛХ за несколько лет до установления диагноза и лечения этого заболевания [14]. В зарубежных исследованиях частота и характер вторых злокачественных опухолей рассматриваются у больных ЛХ после лечения. Именно с лечением исследователи связывают их возникновение. Вторичные лейкозы и неходжкинские лимфомы связывают с кариолизинном, увеличение частоты рака легкого – с облучением средостения, РМЖ – с облучением ее ткани. Безусловно, использование многокомпонентной цитостатической, лучевой, гормональной терапии может влиять на возникновение злокачественных новообразований.

Проведенное нами исследование показало, что у больных ЛХ после самостоятельной ЛТ и комбинированной химиолучевой терапии с объемом облучения, включавшим лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку, с медикаментозным компонентом – химиотерапией 1-й линии частота ПЗО составила 4,1 %. Этот показатель соответствует данным Сочинского регистра гемобластозов [7] и несколько выше среднеевропейского, представленного German Hodgkin's Study Group, – 3,7 % [15]. Однако сравнение показателей проблематично в связи с различной длительностью наблюдения, составом больных исследованных когорт, отличиях в методах лечения. Сопоставление частоты ПЗО в нашем исследовании с данными других российских авторов также затруднено в связи с большим диапазоном частот, сообщенных исследователями. По материалам Е. А. Деминой, постметасинхронные злокачественные неоплазии диагностированы у 6,7 % больных ЛХ [5], а по данным Н. В. Ильина и Ю. Н. Виноградовой – только у 2,0 % [6].

Показателем заболеваемости постметасинхронными опухолями является ОР их развития.

Сравнение рисков возникновения постметасинхронных опухолей в нашей работе показывает, что заболеваемость злокачественными новообразованиями у больных ЛХ после терапии этой опухоли выше заболеваемости опухолями в обычной популяции России приблизительно в 3 раза (ОР 2,84). Рассчитанный нами ОР возникновения ПЗО в когорте наших пациентов, как правило, меньше рисков, показанных зарубежными исследователями: 6,4 – по данным М. А. Тукер и соавт. (1988) [16] и 8,4 – по данным S. L. Hancock, R. T. Norpe (1996) [17], и выше полученного Сочинским регистром гемобластозов – 1,315 [7]. Причинами такого различия могут быть разные критерии включения в анализ пациентов, различие в методах лечения – применение многопольного, а не мантиевидного варианта ЛТ, ог-

раничение в нашем исследовании объема ЛТ лимфатическими областями только выше диафрагмы, а также использование химиотерапии по схеме СОРР (СVPP), в то время как за рубежом применяли схемы, содержавшие мустарген.

Вопрос о причинно-следственной связи между проводимым лечением и возникновением постметасинхронных опухолей, несмотря на большой собранный во всем мире материал, до сих пор не имеет однозначного решения. Выводы исследователей, сравнивших риски развития злокачественных неоплазий в зависимости от лучевой, цитостатической или комбинированной химиолучевой терапии, отличаются в связи с разными уровнями заболеваемости в зависимости от возрастного состава когорт, пола, других персональных особенностей, влияния факторов окружающей среды в разных странах. Кроме того, оценка роли терапии в чистом виде не представляется возможной также потому, что наличие иммунодефицита у больных ЛХ еще до лечения этого заболевания, в свою очередь, может внести свой вклад в развитие последующих опухолей.

Имеются существенные различия ОР возникновения ПЗО, показанных разными авторами в зависимости от вида терапии. Так, по данным А. К. Ng, ОР выше у больных ЛХ, получивших комбинированное химиолучевое лечение, по сравнению с подвергнутыми только ЛТ [18], а по данным J. Franklin и соавт. (2006) – одинаков [19].

В нашей работе ОР появления постметасинхронных опухолей у больных ЛХ оказался несколько выше у получивших только ЛТ как мужчин (2,51), так и женщин (3,22) по сравнению с подвергнутыми химиолучевой терапии (2,44 и 2,89 соответственно).

Существенных отличий в локализациях постметасинхронных опухолей в группах больных после лучевого и химиолучевого лечения не наблюдалось.

Более высокий ОР постметасинхронных неоплазий у женщин как после самостоятельной ЛТ, так и после химиолучевой терапии обусловлен злокачественными опухолями молочной железы, щитовидной железы и органов половой системы.

По данным литературы, риск возникновения постметасинхронного РМЖ у больных ЛХ женщин связан прежде всего с облучением ткани молочной железы в молодом возрасте [20]. Применение химио- или химиолучевой терапии сопровождается снижением риска развития РМЖ по сравнению с самостоятельной ЛТ, что объясняют уменьшением стимуляции ткани молочной железы эстрогенами вследствие повреждения цитостатиками яичников [21, 22]. Эти же авторы показали, что частота РМЖ прямо пропорциональна площади попадающей в поле облучения молочной железы, подведенной к ней СОД и обратно пропорциональна кумулятивной дозе алкилирующих цитостатиков, применяемых при комбинированном химиолучевом лечении. По нашим данным, у больных ЛХ после лучевого или химиолучевого лечения с применением многопольного варианта облучения ОР РМЖ составил

4,01, в то время как использование методики мантиевидного облучения сопровождалось повышением частоты развития РМЖ в 19 раз [23].

Доля рака легкого (РЛ) среди ПМЗО варьирует в широких пределах — от 0,3 до 28,8 %, а частота ПМЗО у больных РЛ составляет 2,8 % [24]. Наиболее часто РЛ сочетается с опухолями головы и шеи, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов [24].

В нашем исследовании не выявлено ни одного случая РЛ у больных, получивших лечение ЛХ. В то же время, по данным исследователей S.L. Hancock, R.T. Hoppe, ОР возникновения РЛ составил 10,3 [25]; в исследовании F. E. van Leeuwen и соавт. величина ОР РЛ после ЛТ определена как 4,1, риск повышался по мере увеличения подведенной к легкому дозы облучения [26]. При сравнении влияния методов лечения на величину ОР РЛ установлено, что химиотерапия как единственный фактор не ассоциировалась с повышением этого риска [26]. Отсутствие случаев РЛ в нашем исследовании, вероятно, связано с использованием более щадящей методики ЛТ и с тем, что доля куривших табак пациентов была крайне мала.

Как указано выше, от ПЗО в нашем исследовании умер 31 (35,6 %) из 87 пациентов. Необходимо отметить, что у большинства этих больных к моменту обращения в лечебное учреждение имела место генерализация постметахронного опухолевого процесса. Это касалось прежде всего больных карциномами желудочно-кишечного тракта. По данным M. Ненгу-Амар (1996), 5-летняя выживаемость больных после выявления ПЗО составляла менее 10 % при лейкемии и менее 30 % при неходжкинских лимфомах и солидных

опухолях [27]. В настоящее время знание о ПМЗО, раннее выявление ПЗО, применение современных методов терапии, вероятно, позволят существенно повысить успешность лечения.

Заключение

Таким образом, больные ЛХ, получившие лучевую или комбинированную химиолучевую терапию, представляют группу более высокого риска развития постметахронных злокачественных неоплазий, чем в обычной популяции. Пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении в целях выявления не только рецидива ЛХ, но и ПЗО.

Актуальность проблемы возникновения постметахронных злокачественных неоплазий может возрастать по мере внедрения в практику лечения больных ЛХ более эффективных и, как правило, более агрессивных режимов химиотерапии.

В то же время можно предполагать, что сокращение объема облучения и снижение СОД в современных программах химиолучевой терапии, разрабатываемых в российских и зарубежных научных центрах, будет способствовать уменьшению риска возникновения ПЗО.

Учитывая недостаточно большой срок наблюдения больных, получивших в нашей работе химиолучевую терапию с применением уменьшенного объема и СОД облучения, в настоящее время судить о каких-либо закономерностях не представляется возможным. Необходимо дальнейшее исследование, по мере продолжения которого будут возрастать размер когорты и период наблюдения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications after therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl. 1):115–8.
- Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. et al. Long-term survival in Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am* 1995;1:3–37. PMID: 9166452.
- Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:498–509. PMID: 10653865.
- Boivin J.F., Hutchison G.B., Zaubler A.G. et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):732–41. PMID: 7563150.
- Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Demina E.A. Modern therapy of patients with primary Hodgkin's lymphoma [Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine], Moscow, 2006. (In Russ.)].
- Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Практическая онкология* 2007;8(2):96–101. [Ilyin N.V., Vinogradova Yu.N. Late therapy complications in patients with Hodgkin's lymphoma. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*, 2007;8(2):96–101. (In Russ.)].
- Данилова Н.В., Спектор М.И., Старикова Е.В. и др. Оценка риска возникновения вторых опухолей у больных лимфогранулематозом. *Материалы VI ежегодной российской онкологической конференции. М., 2002. С. 147.* [Danilova N.V., Spektor M.I., Starikova E.V. et al. Risk assessment of second tumors in patients with Hodgkin's disease. *Proceedings of the VI Annual Russian Oncological Conference. Moscow, 2002. P. 147.* (In Russ.)].
- Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860–1. PMID: 5121694.
- Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630–6. PMID: 2809679.
- Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И. Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе (методические рекомендации). *Минздрав СССР: Академия мед наук СССР, 1972. 45 с.* [Baysogolov G.D., Khmelevskaya Z.I. Radical program radiation therapy of Hodgkin's disease (guidelines). The Ministry of Health of the USSR. Academy of Sciences of the USSR, 1972. 45 p. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения республик, краев и областей экономических районов России в 2004 г.

- Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3)(Прилож. 1):52–9. [Davydov M.I., Aksel E.M. Standardized malignant neoplasms morbidity of Russian republics, territories and regions populations in 2004. Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS 2006;17(3)(Suppl 1):52–9. (In Russ.)].
12. Vandenbroucke J.P. A shortcut method for calculating the 95 per cent confidence interval of the standardized mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1982;115:303–4.
13. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Черниченко А.В., Дрошнева И.А. Подходы к лечебной тактике у больных с первично-множественными опухолями. Материалы VI ежегодной российской онкологической конференции. М., 2002. С. 33. [Boyko A.V., Dar'aloova S.L., Chernichenko A.V., Droshneva I.A. Approaches to the treatment in patients with primary multiple tumors. Proceedings of the VI Annual Russian Oncological Conference. Moscow, 2002. p. 33. (In Russ.)].
14. Шахтарина С.В. Лучевое, полихимиолучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995. [Shakhtarina S.V. Radio-, chemoradio- and chemotherapy of I–IV stages primary Hodgkin lymphoma. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Obninsk, 1995. (In Russ.)].
15. Nogova L., Reineke T., Brillant C. Лимфома Ходжкина (с лимфоидным преобладанием и классическая): всесторонний анализ, проведенный German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* (Русское издание) 2008;2(2):93–8. [Nogova L., Reineke T., Brillant C. Lymphocyte predominance and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*(Russian edition) 2008;2(2):93–8. (In Russ.)]. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869.
16. Tucker M.A., Coleman C.N., Cox R.S. et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988;18:76–81. DOI: 10.1056/NEJM198801143180203.
17. Hancock S.L., Hoppe R.T. Complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996;6(3):225–42. DOI: 10.1053/SRAO00600225.
18. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E. et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100(6):1989–96. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0634.
19. Franklin J., Pluetsow A., Paus M.D. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol* 2006;17(12):1749–60. DOI: 10.1093/annonc/mdl302.
20. Wolden S.L., Hancock S.L., Carlson R.W. et al. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000;18:765–72. PMID: 10673517.
21. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin's disease. *JAMA* 2003;290:465–75. DOI: 10.1001/jama.290.4.465.
22. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971–80. PMID: 14559880.
23. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25–31. PMID: 8416252.
24. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Гэотар медиа, 2000. 600 с. [Trachtenberg A.H., Chissov V.I. Clinical oncopolmonology. Moscow: Geotar media, 2000. 600 p. (In Russ.)].
25. Hancock S.L., Hoppe R.T. Complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996;6(3):225–42. DOI: 10.1053/SRAO00600225.
26. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1530–7. PMID: 7563187.
27. Henry-Amar M., Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann oncol* 1996;7(Suppl 4):115–26. PMID: 8836422.

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома: обзор литературы, описание клинического случая

Н.Г. Чернова, М.В. Нарейко, М.Н. Сеницына, Ю.В. Сидорова, Г.А. Яцык, А.М. Ковригина,
Е.Е. Звонков, В.Н. Двирник, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Наталья Геннадьевна Чернова ngchernova@mail.ru

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома – редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии. Клиническая картина разнообразна и зависит от локализации очага опухолевого поражения. В статье мы представили обзор литературы и описали случай генерализованной экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы, протекающей с поражением костного мозга, необычной интракраниальной локализацией одного из опухолевых очагов, лейкокемизацией опухолевого процесса и нейролейкемией. Правильно выбранная тактика лечения позволила достигнуть продолжительной полной ремиссии у пациента из группы неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, иммуногистохимия, клональные реаранжировки, химиотерапия, аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических клеток

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-29-39

Extranodal NK/T-cell lymphoma: a review of literature and case report

N.G. Chernova, M.V. Nareyko, M.N. Sinitsyna, Yu.V. Sidorova, G.A. Yatsyk, A.M. Kovrigina,
E.E. Zvonkov, V.N. Dvirnyk, L.A. Kuz'mina, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

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

Extranodal NK/T-cell lymphoma – a rare lymphoproliferative disease characterized predominantly by extranodal localization, aggressive course and low efficiency of conventional chemotherapy. Clinical presentation is diverse and depends on tumor lesion localization. In this article, a literature review and case report of patient with generalized extranodal NK/T-cell lymphoma with bone marrow involvement, unusual intracranial tumor localization, tumor leukemization and central nervous system-leukemia were presented. Adequate treatment strategy made it possible to achieve long-term complete remission in a patient with poor prognosis.

Key words: extranodal NK/T-cell lymphoma, immunohistochemistry, clonal rearrangements, chemotherapy, allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation

Введение

За последние десятилетия благодаря применению современных методов диагностики и лечения онкогематологических заболеваний удается достигнуть полного излечения больных от опухолей, еще недавно считавшихся некурабельными. Однако диагностика и лечение НК/Т-клеточных опухолей до сих пор остаются проблематичными вследствие их редкости и клинико-морфологического разнообразия. В действующей классификации ВОЗ (2008) представлены 3 лимфопролиферативных заболевания, происходящих из НК/Т-клеток: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, агрессивный НК-клеточный лейкоз, хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток [1].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (ЭНКТЛ) – редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии [1–3]. По данным исследования онкологического регистра

США Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), уровень заболеваемости НК/Т-клеточными заболеваниями составляет 0,49 на 100 тыс. человек в год с некоторой тенденцией к увеличению [4]. Заболеваемость ЭНКТЛ преобладает в странах Азии, Центральной и Южной Америки [2, 5]. В Европе частота ЭНКТЛ составляет менее 1 % всех лимфом, тогда как в Восточной Азии приближается к 3 %. Наиболее часто ЭНКТЛ встречается в Корее, где составляет 9 % всех лимфом [4]. Мужчины заболевают несколько чаще (65 %), средний возраст заболевших около 45 лет [6, 7]. По данным литературы, развитие ЭНКТЛ наблюдали у больных после трансплантации солидных органов и длительной иммуносупрессивной терапии [8, 9].

Клиническая картина ЭНКТЛ разнообразна и зависит от локализации очага поражения. В большинстве случаев диагностируют поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением носовой полости и смежных областей: параназальные синусы, небо, орбита, Вальдейерово кольцо,

носоглотка [1, 6]. При назальном типе ЭНКТЛ в клинической картине могут наблюдаться заложенность носа, слизисто-гнойные выделения, носовое кровотечение. Значительно реже, приблизительно в 25 % случаев, встречается экстраназальный тип ЭНКТЛ, характеризующийся другой локализацией очагов поражения: в легких, мягких тканях, коже, нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системе, яичках и т. д. [1, 6]. В ряде случаев экстраназальной локализации ЭНКТЛ поражение носовой полости может протекать бессимптомно, и лишь гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки (СО) носовой полости выявляет ее специфическое поражение [10]. Приблизительно 45 % пациентов, помимо местных симптомов ЭНКТЛ, отмечают симптомы интоксикации: фебрильную лихорадку неправильного типа, ночную потливость, беспричинную слабость [6, 7]. Развитие гемофагоцитарного синдрома при ЭНКТЛ наблюдается чаще, чем при других Т-клеточных лимфомах [11], и, как правило, ассоциировано с плохим прогнозом [12]. Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выявляют у 45 % пациентов. Согласно международному прогностическому индексу (PI) 80 % пациентов относят к группе низкого или промежуточно-низкого риска [6, 7, 13]. В 75–80 % случаев диагностируют I–II стадии заболевания по классификации Ann Arbor [14]. Приблизительно в четверти случаев ЭНКТЛ может наблюдаться поражение костного мозга и лейкокемия опухолевых клеток [15]. Первичное поражение лимфатических узлов (ЛУ) без экстранодальных поражений при ЭНКТЛ встречается крайне редко, в таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с цитотоксической нодальной Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [16].

Диагноз ЭНКТЛ устанавливается на основании исследования биоптата опухоли. При морфологическом исследовании выявляют лимфоидный инфильтрат с ангиоцентрическим характером роста опухолевых клеток, признаками ангиодеструкции. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить цитотоксический иммунофенотип опухолевых клеток, экспрессирующих гранзим В, перфорин, TIA-1, CD56, CD2. Метод гибридизации *in situ* на гистологических препаратах в большинстве случаев демонстрирует ассоциацию ЭНКТЛ с ВЭБ [1]. Иммунофенотип опухолевых клеток при ЭНКТЛ варьирует в зависимости от их линейной принадлежности. Выделяют 2 варианта ЭНКТЛ: НК-клеточный из натуральных киллеров и Т-клеточный из цитотоксических Т-лимфоцитов. При наиболее часто встречающемся НК-клеточном варианте ЭНКТЛ опухолевые клетки демонстрируют экспрессию только цитоплазматического маркера CD3ε, тогда как при Т-клеточном варианте выявляют экспрессию CD3ε в цитоплазме и на поверхности клетки [17]. Выявление маркера CD5, как правило, свидетельствует о Т-клеточном варианте заболевания [18].

При исследовании реаранжировок генов γ-цепи Т-клеточного рецептора (TCR) при НК-клеточном варианте наблюдается их герминальная конфигурация. Напротив, при Т-клеточном варианте заболевания в большинстве случаев определяется перестройка генов γ-цепи TCR [19].

При цитогенетическом исследовании могут быть выявлены аномалии хромосом 1, 2, 4–7, 11, 15, но они не являются патогномичными. Однако аномалии хромосомы 6 (del(6)(q21q25) и i(6)(p10)) встречаются сравнительно часто [1, 20]. Описаны случаи мутации генов *FAS*, *TP53*, *β-катенина*, *KRAS*, *KIT*, но их прогностическое значение неизвестно [21, 22].

Прогноз при ЭНКТЛ варьирует, и, по данным разных авторов, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) колеблется от 30 до 50 % [23, 24]. Эффективность стандартной химиотерапии отмечена лишь в редких случаях ЭНКТЛ, большая часть больных погибает от прогрессирования заболевания. Применение классификации Ann Arbor, успешно используемой при лимфоме Ходжкина и других агрессивных нодальных лимфомах, оказалось неоправданным для стадирования ЭНКТЛ в связи с сомнительным прогностическим значением и преимущественной экстранодальной локализацией первичных очагов поражения ЭНКТЛ [25]. Кроме того, многие исследователи отмечали низкое прогностическое значение PI [23, 24], поэтому большое количество исследовательских работ было посвящено поиску прогностических факторов при ЭНКТЛ. Так, например, в корейском многоцентровом ретроспективном исследовании был разработан прогностический индекс (НК-PI, или «корейский индекс»), включающий 4 независимых фактора прогноза: наличие В-симптомов, III–IV стадия, повышение активности ЛДГ, вовлечение регионарных ЛУ [25]. В других проспективных исследованиях прогностическое значение НК-PI было опровергнуто [26, 27]. Впоследствии корейскими исследователями на основании анализа 108 случаев ЭНКТЛ была опубликована работа об отсутствии существенных различий ОВ в зависимости от линейной принадлежности опухолевых клеток [28]. Проведенное международное исследование показало, что экстраназальный тип, чаще встречающийся в Азии, характеризуется более короткой продолжительностью жизни в сравнении с назальным типом [6]. В других исследовательских работах было отмечено неблагоприятное прогностическое значение инвазивного роста опухоли с поражением смежных структур, кожи, костного мозга и костей [23, 25]. Выявление ДНК ВЭБ и наличие ВЭБ-позитивных клеток в периферической крови и костном мозге также признано фактором, коррелирующим с прогнозом заболевания и ОВ [29, 30]. В некоторых странах Восточной Азии количественное определение ДНК ВЭБ в сыворотке крови рутинно используют для оценки противоопухолевого ответа [31]. В 2015 г. китайскими исследователями была предложена система TNM-стадирования ЭНКТЛ, успешно приме-

няемая при солидных опухолях [32]. На основании ретроспективного анализа данных о распространенности опухолевого процесса и результатах лечения 271 пациента авторами были выделены 4 стадии. Пятилетняя ОВ составила при I стадии 92 %, при II – 64 %, при III – 23 % и при IV – 0 %. Эта система стадирования ЭНКТЛ, по утверждению авторов, позволила нивелировать выделенные ранее разными исследователями многочисленные прогностические факторы.

Оптимальная тактика лечения ЭНКТЛ до сих пор не разработана, что обусловлено клинико-морфологическим разнообразием, редкостью ЭНКТЛ, а также отсутствием крупных проспективных исследований, учитывающих клинические, цитогенетические, молекулярные и вирусологические аспекты. Для лечения ЭНКТЛ применяли дистанционную лучевую терапию и многокомпонентную химиотерапию в отдельности, а также их сочетание.

В более ранних работах дистанционную лучевую терапию часто использовали в качестве терапии 1-й линии у больных с локальными стадиями ЭНКТЛ. Частота полных ремиссий составляла около 65 %, а 5-летняя ОВ колебалась от 42 до 83 % [33, 34]. Лучевую терапию, как правило, проводили больным без В-симптомов, с локальным опухолевым процессом. Подобные работы всегда необъективны, так как в них присутствует определенная селекция пациентов. Тем не менее для определения оптимального соотношения между максимально эффективной дозой лучевого воздействия и выраженностью токсических эффектов было проведено многоцентровое кооперативное исследование. Было показано, что при лучевой нагрузке более 60 Гр у больных наблюдалось тяжелое поражение центральной нервной системы. Оптимальной лучевой нагрузкой была установлена доза 50–55 Гр [35].

Применение антрациклинсодержащих СНОР-подобных программ химиотерапии, успешно используемых для лечения агрессивных В-клеточных лимфом, оказалось малоэффективно при ЭНКТЛ. По данным ретроспективных исследований, 5-летняя ОВ больных ЭНКТЛ составляла от 15 до 40 % [36, 37]. Впоследствии на опухолевых клетках ЭНКТЛ была выявлена экспрессия Р-гликопротеина, продукта гена множественной лекарственной устойчивости [38], определяющего резистентность опухолевых клеток к воздействию винкристина, доксорубина и циклофосфана. Для преодоления феномена множественной лекарственной устойчивости был предложен химиотерапевтический режим ЕРОСН, предполагающий непрерывную инфузию цитостатических препаратов. В китайском ретроспективном исследовании оценены результаты лечения 34 пациентов, которым проводили программу ЕРОСН с последующей лучевой терапией. В этой когорте полная ремиссия была достигнута у 45,5 % пациентов, а 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ составили 41 и 52,8 % соответственно [39]. Наилучшие результаты были достигнуты при назаль-

ной локальной ЭНКТЛ, тогда как при экстраназальной локализации и диссеминированном поражении ни в одном случае продолжительной полной ремиссии достигнуто не было.

Одновременное применение цитостатической и лучевой терапии, успешно используемое для лечения солидных опухолей, не является стандартом лечения лимфом. Впервые данный метод был успешно применен в Японии для лечения 2 пациентов с ЭНКТЛ. В состав цитостатической программы DeVIC входили препараты, эффективные в отношении опухолевых НК-клеток (этопозид 67 мг/м² 1–3-й дни, ифосфамид 1000 мг/м² 1–3-й дни, карбоплатин 200 мг/м² 1-й день, дексаметазон 40 мг/день 1–3-й дни) [40]. Проспективное исследование JCOG0211 эффективности одновременного применения химиотерапевтического режима DeVIC и лучевой терапии в дозе 50 Гр для лечения назальных локальных форм ЭНКТЛ продемонстрировало преимущество перед ранее применяемыми режимами химиотерапии и лучевой терапии в отдельности. Полная ремиссия была достигнута у 77 % пациентов, 5-летняя ОВ составила 70 %, а 5-летняя БПВ – 63 % [27]. Одновременно корейской группой исследователей были представлены подобные результаты проспективного исследования одновременного применения лучевой терапии в дозе 40 Гр и химиотерапевтического режима VIPD (этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни, ифосфамид 1200 мг/м² 1–3-й дни, цисплатин 33 мг/м² 1–3-й дни, дексаметазон 40 мг/день 1–4-й дни) для лечения назальных локальных форм ЭНКТЛ. Полная ремиссия была достигнута у 80 % пациентов, 3-летняя ОВ составила 86 %, а 3-летняя БПВ – 80 % [26]. Тем не менее лечение поздних стадий заболевания, рефрактерных и рецидивных форм оставалось долгое время проблематичным, поскольку при распространенном опухолевом процессе проведение локальной лучевой терапии было нецелесообразным. Мексиканская группа исследователей сообщила о достижении полной ремиссии у 55 % первичных пациентов с поздними стадиями назальной формы ЭНКТЛ на терапии SMED (циклофосфамид, винкристин, этопозид и дексаметазон) [41], однако столь высокая эффективность этого химиотерапевтического режима не была воспроизведена другими исследованиями. В 2004 г. японскими исследователями и их коллегами из Восточной Азии для лечения поздних стадий, рефрактерных и рецидивных форм ЭНКТЛ был предложен режим SMILE (этопозид 100 мг/м² 2–4-й дни, ифосфамид 1500 мг/м² 2–4-й дни, метотрексат 2000 мг/м² 1-й день, дексаметазон 40 мг/день 2–4-й дни, L-аспарагиназа 6000 Ед/м² 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20-й дни) [42]. Международное многоцентровое проспективное кооперативное исследование продемонстрировало высокую эффективность курса SMILE в лечении распространенных, рефрактерных и рецидивных форм ЭНКТЛ. Полная ремиссия была достигнута у 45 % пациентов с распространенными, рефрактерными и рецидивными фор-

мами ЭНКТЛ, однако в большинстве случаев были отмечены гематологическая токсичность III–IV степени и развитие тяжелых инфекционных осложнений [43]. В дальнейшем были выделены независимые факторы неблагоприятного прогноза на терапии SMILE для первичных пациентов с распространенными стадиями ЭНКТЛ: инфильтрация костного мозга, экстра-назальная локализация поражения, возраст старше 60 лет и высокий IPI.

В дальнейшем появлялись и другие сообщения о применении различных химиотерапевтических режимов для лечения ЭНКТЛ, но частота полных ремиссий, показатели ОБ и БПВ не превышали эффективности SMILE-терапии [44, 45]. В 2015 г. были опубликованы данные корейского проспективного исследования, где продемонстрированы более высокие показатели ОБ и БПВ больных, получивших после индукционной SMILE-терапии высокодозную консолидацию с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических клеток [46]. По данным зарубежных источников литературы, трансплантация аллогенного костного мозга (аллоТКМ) не является до конца изученным методом лечения ЭНКТЛ и применяется в основном для консолидации ремиссии при рецидивных и рефрактерных формах заболевания [47]. Тем не менее у части больных с неблагоприятным прогнозом заболевания удается достичь длительной полной ремиссии после выполнения аллоТКМ [48].

Таким образом, эффективность лечения распространенных стадий ЭНКТЛ, особенно протекающих с поражением костного мозга, остается невысокой. В отечественной литературе публикации, посвященные ЭНКТЛ, немногочисленны и представлены в основном врачами-отоларингологами [49, 50]. В этой статье мы приводим собственное наблюдение генерализованной ЭНКТЛ.

Клинический случай

Мужчина 19 лет поступил в Гематологический научный центр с жалобами на головную боль, головокружение, сонливость, боль в левой лопатке с иррадиацией в руку, повторяющиеся судорожные припадки, уплотнение и опухание левого верхнего века. Иммуносупрессивную терапию больной ранее не получал, на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоял. За 1 мес до поступления в нашу клинику у пациента впервые развился судорожный синдром с потерей сознания и ретроградной амнезией. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила прилегающее к фалксусу и твердой мозговой оболочке и сдавливающее обе лобные доли образование размерами $48 \times 48 \times 21$ мм. Была выполнена трепанация черепа, проведено радикальное удаление опухоли с участком измененной мозговой оболочки. В послеоперационном периоде у пациента появились и стали нарастать слабость, потеря веса, субфебрилитет, головокружение. Развился левосторонний птоз, возобновились судорожные припадки несмотря на противосудорожную терапию.

При осмотре выявлены увеличение размеров всех групп периферических ЛУ до 15–25 мм, левосторонний экзофтальм и птоз. В гемограмме – умеренная анемия (гемоглобин 113 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 137×10^9 /л), скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. Уровень лейкоцитов составил $6,1 \times 10^9$ /л, в лейкоцитарной формуле отмечено увеличение количества эозинофилов до 10 % и лимфоцитов до 48 %. Некоторые лимфоциты были крупнее обычных, с округлым или плеоморфным ядром, омоложенной структурой хроматина и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (рис. 1). В биохимическом анализе крови отмечено умеренное повышение активности ЛДГ – 629 Ед/л (норма (N) 208–378), щелочной фосфатазы – 128 Ед/л (N 32–92). Остальные показатели оставались в пределах нормы. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови отмечено повышение уровня β_2 -микроглобулина до 5,23 мг/л (N < 2,4), уровень иммуноглобулинов всех классов был в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило умеренное увеличение селезенки до 137×53 мм, размеры печени, абдоминальных ЛУ не увеличены.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки визуализировалось медиастинальное образование размерами 46×27 мм, размеры паравазального и бифуркационного ЛУ составляли 10 и 15 мм соответственно.

При МРТ головного мозга определялся продолженный рост ранее удаленной опухоли в виде массивного опухолевого образования максимальными размерами $41 \times 37 \times 26$ мм, которое инфильтрировало оболочки мозга, распространялось в межполушарную щель, в левую половину лобной пазухи, клетки решетчатого лабиринта слева, в полость левой глазницы, левое веко. При контрастном усилении отмечалось гиперинтенсивное, гомогенное повышение магнитно-резонансного сигнала от ткани опухоли (рис. 2, 3а).

При фиброгастродуоденоскопии в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки выявлены признаки фолликулярного дуоденита по типу «манной крупы», выполнена биопсия СО.

С диагностической целью пациенту были проведены трепанобиопсия костного мозга и люмбальная пункция, исследование гистологических препаратов удаленной опухоли твердой мозговой оболочки. При цитологическом исследовании пунктата костного мозга выявлено 43 % лимфоидных клеток, часть лимфоцитов была более крупных размеров, с омоложенным хроматином (см. рис. 1). При цитологическом исследовании центрифугата спинномозговой жидкости выявлен цитоз ($691/3$), представленный лимфоидными клетками крупных размеров (см. рис. 1). Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга и ликвора методом проточной цитометрии выявило популяцию лимфоидных клеток, экспрессирующих суtCD3, sCD3, TCR $\gamma\delta$, CD56, CD5, CD7, CD2, CD99, CD117; опухолевые клетки были негативны по CD16, CD8, CD4, CD34, CD10, TdT, CD1a. Морфо-

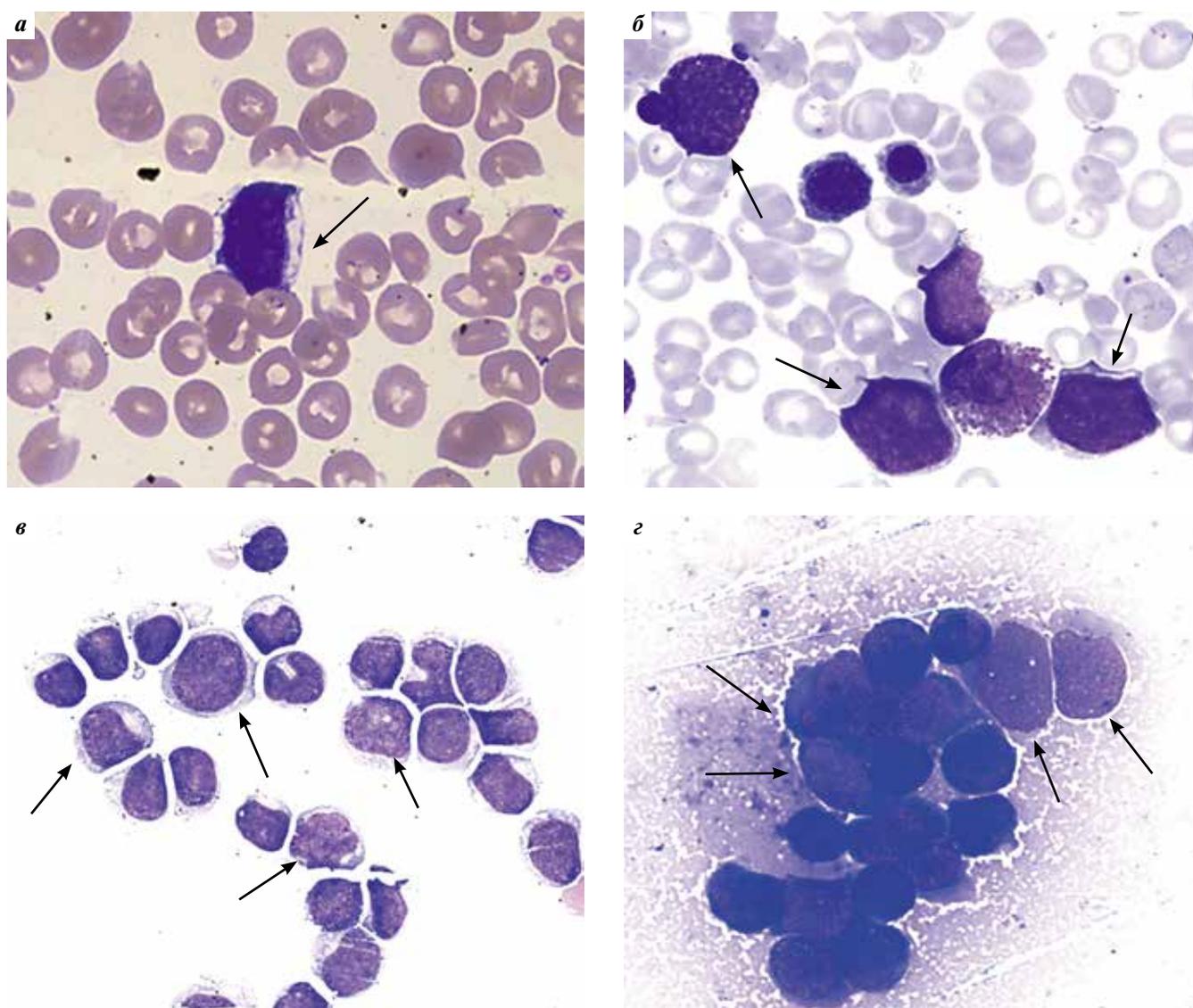


Рис. 1. Цитологическое исследование, окраска по Романовскому–Гимзе: а – мазок периферической крови, $\times 1000$; б – пунктат костного мозга, $\times 1000$; в – центрифугат спинномозговой жидкости, $\times 1000$; г – отпечаток биоптата двенадцатиперстной кишки, $\times 1000$. Стрелками указаны опухолевые лимфоциты

логическое исследование биоптата удаленной опухоли твердой мозговой оболочки выявило плотный лимфоидный инфильтрат из клеток крупного и среднего размера с бластной структурой хроматина и высокой митотической активностью, отмечен периваскулярный характер роста опухолевых клеток (рис. 4). В биоптате костного мозга выявлено увеличение количества ядродержащих элементов с преобладанием эритрокариоцитов. На фоне гиперклеточного костного мозга выявлены очаговые скопления лимфоидных клеток, а местами их интерстициальная пролиферация. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки были EBER-позитивны, а также экспрессировали CD2, CD3 ϵ , CD5 и цитотоксические молекулы TIA-1 и гранзим В (рис. 5). При окрашивании с моноклональными антителами к CD4, CD8, CD10, CD20, CD34, CD56, CD57, TCR (bF1) опухолевые клетки были негативны. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга хро-

сомных aberrаций не выявило. При гистологическом исследовании биоптата СО двенадцатиперстной кишки выявлена массивная диффузная лимфоидная пролиферация, инфильтрирующая и разрушающая железы. Морфология опухолевых клеток, выявленных в биоптатах интракраниального образования, костного мозга и двенадцатиперстной кишки, была идентичной. Биопсия СО гайморовых пазух не проводилась.

При молекулярном исследовании образцов опухоли твердой мозговой оболочки, костного мозга, периферической крови, биоптата двенадцатиперстной кишки выявлены клональные перестройки генов δ -, γ - и β -цепей TCR (см. таблицу).

При исследовании сыворотки крови больного не было обнаружено серологических маркеров активных герпесвирусных инфекций, количество копий ДНК ВЭБ и вируса герпеса человека 6-го типа в мононуклеарах периферической крови и ликвора было менее 500 копий/мл.

Таким образом, на основании проведенного исследования был установлен диагноз ЭНКТЛ, назальный тип с цитотоксическим иммунофенотипом, протекающей с поражением придаточных пазух носа, твердой мозго-

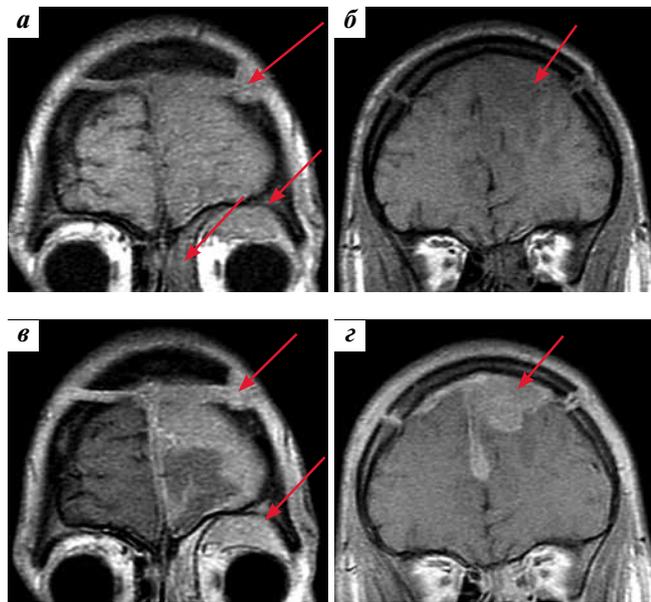


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга при госпитализации: а – T1-SE, до контрастного усиления; б – T1-SE, после контрастного усиления. На представленных сканах отмечается опухолевое образование (стрелки), инфильтрирующее оболочки мозга, распространяющееся в межполушарную щель, в левую половину лобной пазухи, клетки решетчатого лабиринта слева, в полость левой глазницы, левое веко. При контрастном усилении выявляется гиперинтенсивное, гомогенное повышение магнитно-резонансного сигнала от ткани опухоли

вой оболочки, мягких тканей орбиты, периферических и висцеральных ЛУ, двенадцатиперстной кишки, костного мозга, нейролейкемией и лейкоемизацией опухолевого процесса. Стадия IVB по классификации Ann Arbor, IPI 4, NK-PI 4.

В качестве индукционной терапии была выбрана программа SMILE, характеризующаяся наибольшей эффективностью при лечении ЭНКТЛ. После 1-го курса был получен положительный ответ, наблюдалось уменьшение размеров очагов поражения. Ликвор был санирован после 5 интратекальных введений 3 цитостатических препаратов, всего на 1-м курсе было проведено 8 лечебно-диагностических люмбальных пункций. В дальнейшем в начале каждого курса индукционной терапии проводили

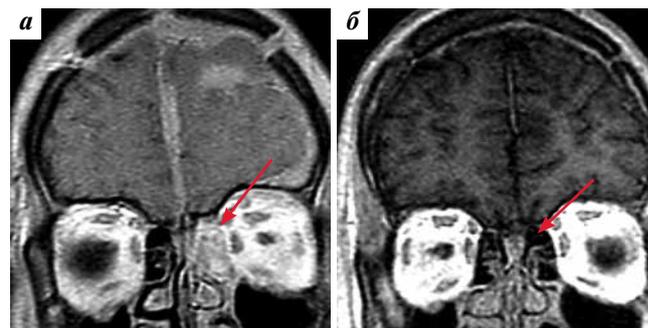


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография придаточных пазух носа: а – T1-SE, после контрастного усиления при госпитализации, в клетках решетчатого лабиринта слева визуализируется опухолевое образование; б – T1-SE, после контрастного усиления, через 3 года, наблюдается регрессия опухоли, полное восстановление пневматизации клеток решетчатого лабиринта слева

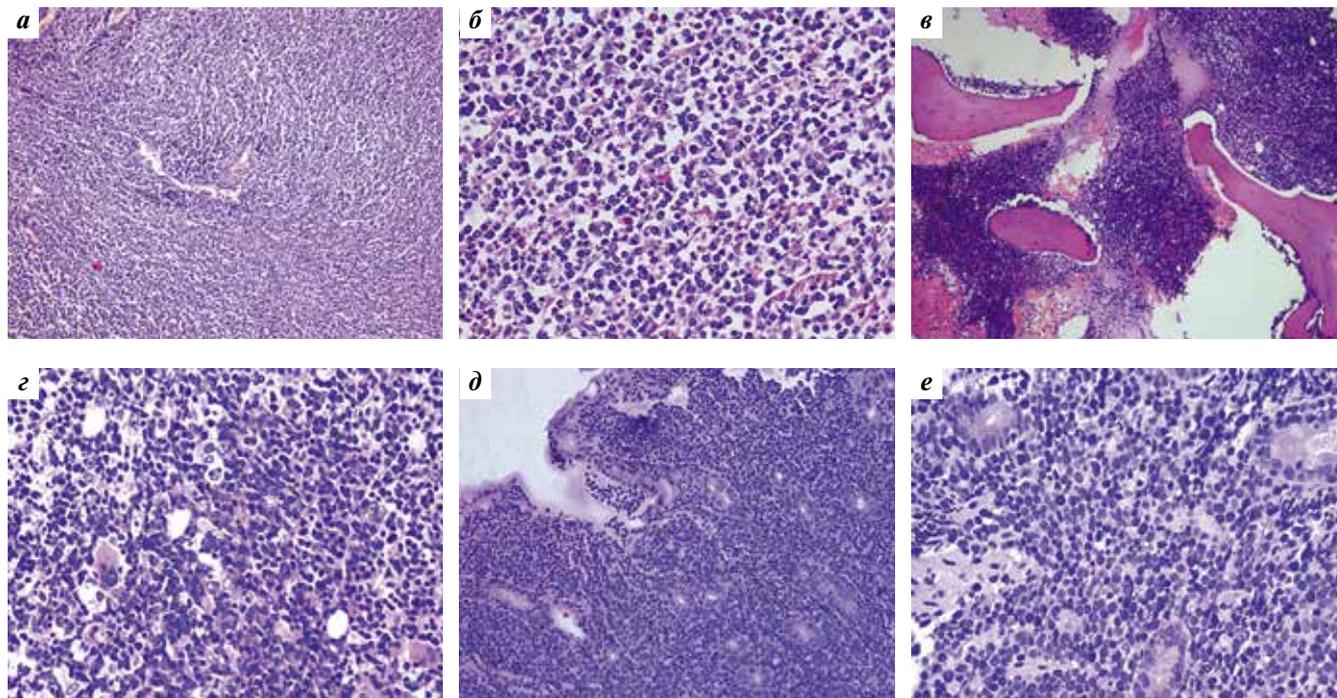


Рис. 4. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином: а – биоптат интракраниального образования, $\times 100$; б – биоптат интракраниального образования, $\times 400$; в – трепанобиоптат, $\times 100$; г – трепанобиоптат, $\times 400$; д – биоптат двенадцатиперстной кишки, $\times 100$; е – биоптат двенадцатиперстной кишки, $\times 400$

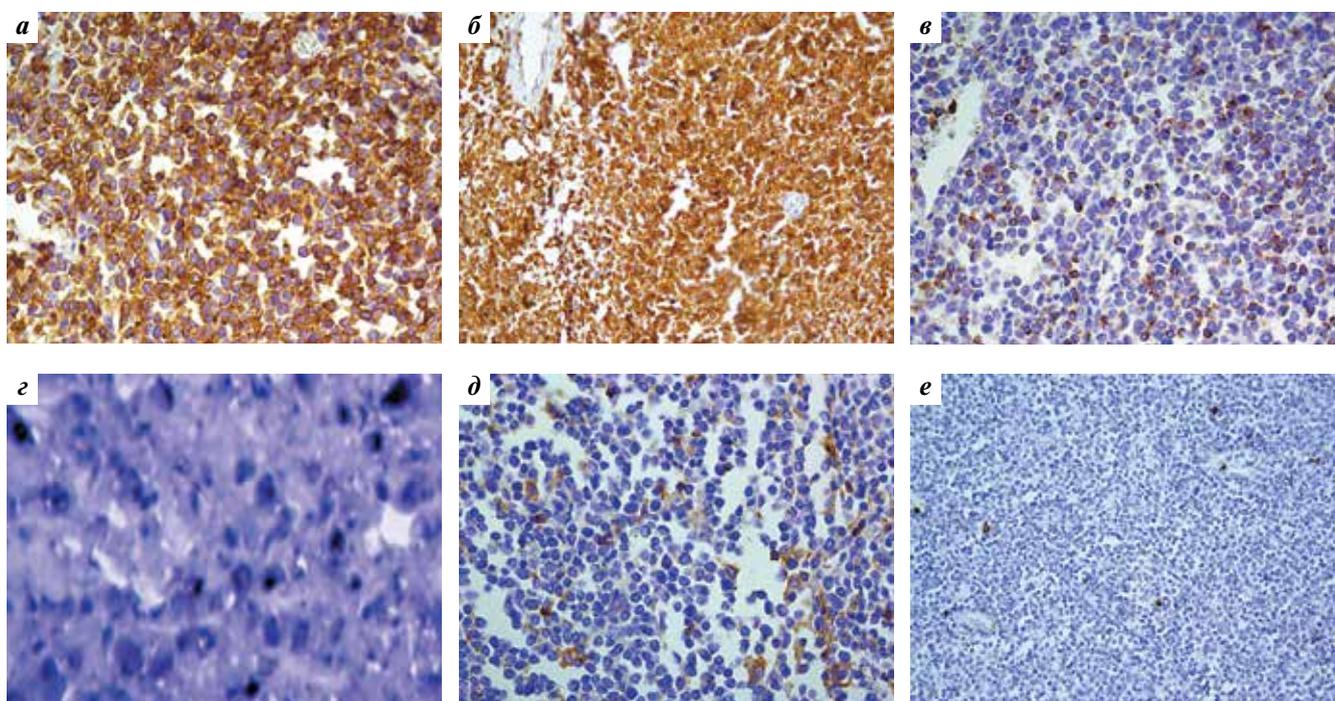


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата: а – экспрессия CD2; б – экспрессия CD3ε; в – экспрессия TIA-1; г – экспрессия EBV; д – опухолевые клетки не экспрессируют CD4; е – опухолевые клетки не экспрессируют CD20

Результаты молекулярно-генетических исследований

T-клеточный рецептор (TCR)	Биоптат интракраниального образования	Периферическая кровь	Костный мозг	Биоптат двенадцатиперстной кишки
TCRD	Нет данных	Нет данных	Моно 183 п. н.	Нет данных
TCRG	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.
TCRB	Нет амплификации	Моно А – поли В – поли С – 301 п. н.	Моно А – поли В – поли С – 301, 317 п. н.	Моно А – поли В – поли С – 301, 317 п. н.

Примечание. При молекулярном исследовании образцов опухоли твердой мозговой оболочки, костного мозга, периферической крови, биоптата двенадцатиперстной кишки выявлены клональные реаранжировки генов δ -, γ - и неполная перестройка β -цепей TCR. Моно – моноклональная картина; поли – моноклон не выявлен, поликлональная картина; п. н. – пар нуклеотидов.

1 интратекальное введение цитостатических препаратов. После 2 курсов химиотерапии была отмечена нормализация размеров селезенки, всех групп пораженных ЛУ, регрессия неврологической симптоматики и признаков фолликулярного дуоденита в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки. При морфологическом исследовании биоптатов костного мозга и СО двенадцатиперстной кишки после 2 курсов терапии данных, свидетельствующих о специфическом поражении, не получено. Однако при молекулярном исследовании сохранялась T-клеточная клональность в образцах костного мозга, периферической крови и биоптате СО двенадцатиперстной кишки. После завершения 4 курсов SMILE размеры висцеральных и периферических ЛУ, печени и селезенки не были увеличены. При фиброгастродуоденоскопии не бы-

ло выявлено изменений СО постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. При молекулярном исследовании образцов периферической крови, костного мозга и биоптата СО двенадцатиперстной кишки T-клеточная клональность не выявлялась. На протяжении цитостатического лечения размеры мягкотканного образования твердой мозговой оболочки, левой орбиты и придаточных пазух носа постепенно уменьшались, регрессировал отек, снижалась степень накопления контрастного препарата. Однако достоверных критериев полной эрадикации интракраниального опухолевого образования не было.

После завершения индукционной терапии для консолидации полученного эффекта больному была проведена аллоТКМ от неродственного полностью совместимого

донора. Режим кондиционирования включал: флударабин 75 мг/м^2 в -6 , -5 , -4 -й дни, кармустин 400 мг/м^2 в -6 -й день и тиотепа 20 мг/кг в -5 , -4 -й дни. Режим иммуносупрессивной терапии был стандартным: антитимоцитарный глобулин 10 мг/кг в -4 , -3 , -2 , -1 -й дни, циклоспорин А 3 мг/кг/день с -1 -го дня, мофетила микофенолат 3 г/день с 1 -го дня. Период постцитостатической нейтропении осложнился развитием инфекционных осложнений: мукозита III–IV степени и криптококкового менингита. На 14-й день была диагностирована острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи и кишечника. К иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и мофетила микофенолатом был добавлен преднизолон в дозе 2 мг/кг/день с положительным эффектом. На 45-й день после аллоТКМ было констатируется развитие парциальной красноклеточной аплазии, как следствие различия донора и реципиента по группам крови. Терапия иммуноглобулином и сеансы плазмафереза привели к восстановлению пула эритроидных клеток к 60-му дню после аллоТКМ. После реконституции гемопоэза больному были выполнены 5 люмбальных пункций с интратекальным введением цитостатических препаратов. При обследовании на 30-й и 60-й дни после аллоТКМ признаки рецидива заболевания не выявлены, размеры мягкотканного образования твердой мозговой оболочки, левой орбиты и придаточных пазух носа значительно уменьшились, накопления контрастного препарата не отмечено.

В позднем посттрансплантационном периоде у пациента отмечено развитие хронической РТПХ и системного остеопороза. Через 30 мес после аллоТКМ у больного отмечено поражение кожи в виде склеродермы, локализующейся в области голеностопных суставов, сеансы ПУВА-терапии привели к стабилизации кожного процесса. Остеопоротические изменения наиболее выражены в головках плечевых костей, проводится терапия бисфосфонатами и препаратами кальция.

На момент публикации у больного сохраняется полная ремиссия генерализованной ЭНКТЛ на фоне 100 % донорского кроветворения (рис. 3б, 6). В настоящее время иммуносупрессивная терапия не проводится. Срок наблюдения после аллоТКМ на момент написания статьи составляет 35 мес.

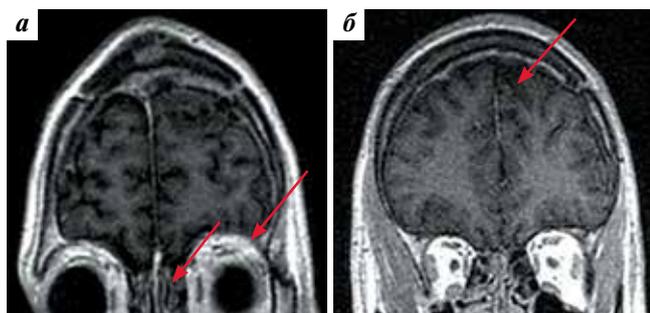


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография головного мозга через 3 года, T1-SE после контрастного усиления. На приведенных сканах отмечена полная регрессия выявляемой ранее опухоли (стрелки)

Обсуждение

ЭНКТЛ – редкое заболевание, характеризующееся преимущественно экстракраниальной локализацией очагов поражения, вторичным вовлечением ЛУ, агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом [1–3]. В нашу клинику поступил молодой больной с генерализованным опухолевым процессом с вовлечением висцеральных и периферических ЛУ, костного мозга, лейкомизацией и нейрорлейкемией. Кроме того, тяжесть состояния была обусловлена интракраниальной локализацией одного из очагов опухолевого поражения. Интересно, что заболевание манифестировало с неврологической симптоматики, развития судорожных припадков.

В нейрохирургическом стационаре была проведена лечебно-диагностическая операция – удаление опухоли твердой мозговой оболочки, других видимых очагов опухолевого поражения не было. В раннем послеоперационном периоде отмечалось стремительное прогрессирование опухолевого процесса с вовлечением ЛУ, нарастанием неврологической симптоматики, появлением симптомов интоксикации. Проведенное в нашей клинике МРТ-исследование придаточных пазух носа выявило их специфическое поражение. Отсутствие клинических симптомов поражения носовой полости, данные МРТ-исследования придаточных пазух носа на дооперационном этапе не позволили с уверенностью установить первичную локализацию опухолевого процесса. Наиболее вероятным представляется возникновение первичного очага поражения в придаточной пазухе носа с дальнейшим распространением через перфорирующие отверстия в полость черепа.

Морфологическое и молекулярное исследования биоптата опухоли позволили диагностировать редко встречающийся цитотоксический вариант ЭНКТЛ [17–19]. Для исследования иммунофенотипа опухолевых клеток использовали метод проточной цитометрии и иммуногистохимическое исследование. Интересен факт различия результатов исследования пунктата и трепанобиоптата костного мозга по антигену CD56. Хотя экспрессия CD56 наблюдается в большинстве случаев ЭНКТЛ, его отсутствие не исключает этот вид лимфомы и чаще наблюдается при Т-клеточном варианте [19]. Различия в экспрессии CD56 в нашем случае, наиболее вероятно, обусловлены aberrантностью иммунофенотипа опухолевых клеток. Например, в литературе описан случай вариативной экспрессии CD56 в биоптатах кожи различной локализации у одного и того же пациента [51]. При молекулярном исследовании были выявлены клональные реаранжировки генов δ -, γ -цепей и неполная перестройка генов β -цепи TCR, что соответствовало $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитам.

Как известно, при распространенных стадиях заболевания наблюдается низкая эффективность стандартных химиотерапевтических программ и прогноз крайне неблагоприятен [33, 34]. Вероятность получе-

ния длительной полной ремиссии у пациента с генерализованной ЭНКТЛ на СНОР-подобной химиотерапии была сомнительна. В качестве индукционной терапии была выбрана программа SMILE, как наиболее эффективная при лечении ЭНКТЛ [42, 43, 46]. Интракраниальные введения 3 цитостатических препаратов проводились одновременно с 1-м курсом химиотерапии до полной санации ликвора. Положительный ответ на SMILE-терапию, молодой возраст больного, соматическая сохранность позволили нам определить дальнейшую тактику лечения.

Принимая во внимание высокий риск рецидива, распространенность опухолевого процесса, вовлечение костного мозга, принято решение провести консолидирующую аллоТКМ от полностью совместимого неродственного донора. Учитывая интракраниальную локализацию одного из очагов опухолевого поражения, нейролейкемию и отсутствие достоверных критериев полной эрадикации интракраниального опухолевого поражения после индукционной терапии, принципиальным моментом было включение в схему предтрансплантационного кондиционирования препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер [52]. Таким образом, режим кондиционирова-

ния содержал 2 препарата (кармустин и тиотепа), проникающих через гематоэнцефалический барьер с достижением высокой концентрации в спинномозговой жидкости. В целях профилактики нейрорецидива после аллоТКМ было проведено 5 интракраниальных введений 3 цитостатических препаратов.

Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием как инфекционных, токсических осложнений, так и острой РТПХ с поражением кишечника, парциальной красноклеточной аплазии. В позднем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие хронической РТПХ с поражением кожи, системного остеопороза. Наблюдаемые после аллоТКМ осложнения были купированы своевременным проведением этиотропной терапии.

Заключение

Представленный нами случай интересен необычной интракраниальной локализацией опухолевого процесса, значительно осложняющей проведение диагностических и лечебных манипуляций. Правильный выбор тактики лечения позволил достигнуть продолжительной полной ремиссии заболевания у больного группы неблагоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008. P. 285–288. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
2. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;1;26(25):4124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
3. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2011;4(3):201–12. [Vinogradova Yu.E., Zingerman B.V. Nosology and survival of patients with T- and NK-cell lymphatic tumors observed in the Hematological Research Center during 10 years. *Klinicheskaya onkogematologiya: Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2011;4(3):201–12. (In Russ.)].
4. T-cell lymphomas (Contemporary Hematology). Ed. by Francine Foss. Humana Press, 2013. P. 25. DOI: 10.1007/978-1-62703-170-7.
5. Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717–20. PMID: 9739436.
6. Au W.Y., Weisenburger D.D., Intragumtornchai T., Nakamura S. et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;23;113(17):3931–7. DOI: 10.1182/blood-2008-10-185256.
7. Kim T.M., Lee S.Y., Jeon Y.K. et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19(8):1477–84. DOI: 10.1093/annonc/mdn147.
8. Mohapatra A., Viswabandya A., Samuel R. et al. T. NK/T-cell lymphoma in a renal transplant recipient and review of literature. *Indian J Nephrol* 2011;21(1):44–7. DOI: 10.4103/0971-4065.78078.
9. Hsi E.D., Picken M.M., Alkan S. Post-transplantation lymphoproliferative disorder of the NK-cell type: a case report and review of the literature. *Mod Pathol* 1998;11(5):479–84. PMID: 9619602.
10. Tse E., Leung R., Khong P.L. et al. Non-nasal natural killer cell lymphoma: not non-nasal after all. *Ann Hematol* 2009;88(2):185–7. DOI: 10.1007/s00277-008-0562-0.
11. Han A.R., Lee H.R., Park B.B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol* 2007;86(7):493–8. PMID: 17347847.
12. Han L., Li L., Wu J. et al. Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2014;55(9):2048–55. DOI: 10.3109/10428194.2013.876629.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. PMID: 8141877.
14. Rosenberg S.A., Boiron M., DeVita V.T. Jr. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 1971;31(11):1862–3. PMID: 5121695.
15. Tong H., Ren Y., Qian W. et al. Clinicopathological study on peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement: a retrospective analysis from China. *Int J Hematol* 2009;90(3):303–10. DOI: 10.1007/s12185-009-0390-6.

16. Kato S., Takahashi E., Asano N., et al. Nodal cytotoxic molecule (CM) – positive Epstein-Barr virus (EBV) – associated peripheral T cell lymphoma (PTCL): a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* 2012;61(2):186–99. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2012.04199.x.
17. Yamaguchi M., Ohno T., Oka K. et al. Discordant reaction of Leu4 and rabbit anti-human CD3 epsilon in sinonasal “T”-cell lymphoma. *Int J Hematol* 1993;59(1):25–30. PMID: 8161733.
18. Emile J.F., Boulland M.L., Haioun C. et al. CD5–CD56+ T-cell receptor silent peripheral T-cell lymphomas are natural killer cell lymphomas. *Blood* 1996;87(4):1466–73. PMID: 8608237.
19. Ng S.B., Lai K.W., Murugaya S. et al. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 2004;17(9):1097–107. DOI: 10.1038/modpathol.3800157.
20. Wong K.F., Zhang Y.M., Chan J.K. Cytogenetic abnormalities in natural killer cell lymphoma/leukaemia – is there a consistent pattern? *Leuk Lymphoma* 1999;34(3–4):241–50. DOI: 10.3109/10428199909050949.
21. Shen L., Liang A.C., Lu L. et al. Frequent deletion of Fas gene sequences encoding death and transmembrane domains in nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;161(6):2123–31. DOI: 10.1016/S0002–9440(10)64490–2.
22. Takahara M., Kishibe K., Bandoh N. et al. P53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol* 2004;35(1):86–95. PMID: 14745729.
23. Kim T.M., Park Y.H., Lee S.Y. et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2005;106(12):3785–90. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2056.
24. Chim C.S., Ma S.Y., Au W.Y. et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004;103(1):216–21. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1401.
25. Lee J., Suh C., Park Y.H. et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24(4):612–8. PMID: 16380410.
26. Kim S.J., Kim K., Kim B.S. et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6027–32. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8592.
27. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5594–600. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8295.
28. Hong M., Lee T., Young Kang S. et al. Nasal-type NK/T-cell lymphomas are more frequently T rather than NK lineage based on T-cell receptor gene, RNA, and protein studies: lineage does not predict clinical behavior. *Mod Pathol* 2016;29(5):430–43. DOI: 10.1038/modpathol.2016.47.
29. Huang W.T., Chang K.C., Huang G.C. et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by *in situ* hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Haematologica* 2005;90(8):1063–9. PMID: 16079105.
30. Lei K.L., Chan L.Y., Chan W.Y. et al. Diagnostic and prognostic implications of circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in natural killer/T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8(1):29–34. PMID: 11801537.
31. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K. et al. NK-cell Tumor Study Group. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011;118(23):6018–22. DOI: 10.1182/blood-2011-05-354142.
32. Yan Z., Huang H.Q., Wang X.X. et al. A TNM Staging System for Nasal NK/T-Cell Lymphoma. *PLoS One* 2015;10(6):e0130984. DOI: 10.1371/journal.pone.0130984.
33. Kim G.E., Cho J.H., Yang W.I. et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(1):54–63. PMID: 10623693.
34. Li Y.X., Yao B., Jin J. et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):181–9. PMID: 16382127.
35. Koom W.S., Chung E.J., Yang W.I. et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1127–37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.006.
36. Cheung M.M., Chan J.K., Lau W.H. et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):182–90. PMID: 12182990.
37. Li C.C., Tien H.F., Tang J.L. et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100(2):366–75. DOI: 10.1002/cncr.11908.
38. Drénou B., Lamy T., Amiot L. et al. CD3–CD56+ non-Hodgkin’s lymphomas with an aggressive behavior related to multi-drug resistance. *Blood* 1997;89(8):2966–74. PMID: 9108417.
39. Huang H., Lin Z., Lin X. et al. Long-term outcomes of patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma treated by etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin regimen: a single-institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52(6):1041–8. DOI: 10.3109/10428194.2011.561388.
40. Okamoto M., Maruyama F., Tsuzuki M. et al. Salvage chemotherapy for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin’s lymphoma with a combination of dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin. *Rinsho Ketsueki* 1994;35(7):635–41. PMID: 8065017.
41. Avilés A., Cleto S., Castañeda C., Nambo M.J. CMED in the treatment of nasal natural killer cell lymphoma with distant metastases. *Hematology* 2007;12(3):241–4. DOI: 10.1080/10245330701214327.
42. Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S. et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4410–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
43. Kwong Y.L., Kim W.S., Lim S.T. et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012;120(15):2973–80. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431460.
44. Wang J.H., Wang L., Liu C.C. et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016 Apr 8. DOI: 10.18632/oncotarget.8647.
45. Dong L.H., Zhang L.J., Wang W.J. et al. Sequential DICE combined with l-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57(7):1600–6. DOI: 10.3109/10428194.2015.1108415.
46. Kim S.J., Park S., Kang E.S. et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol* 2015;94(1):71–8. DOI: 10.1007/s00277-014-2171-4.
47. Yokoyama H., Yamamoto J., Tohmiya Y. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8):1509–12. DOI: 10.3109/10428194.2010.487958.
48. Li M., Gao C., Li H. et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. *Med Oncol* 2011;28(3):840–5. DOI: 10.1007/s12032-010-9532-1.

49. Чумаков П.Л. Клиническое наблюдение НК/Т-клеточной лимфомы назального типа. Российская оториноларингология 2014;1:225–31. [Chumakov P.L. Case of nasal type NK/T-cell lymphoma. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngolog 2014;1:225–31. (In Russ.)].
50. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. Вестник оториноларингологии 2010;6:70–2. [Mustafaev D.M., Svistushkin V.M., Tsagadaeva S.B., Karpova A.N. Nasal type T-cell lymphoma. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of otorhinolaryngolog 2010;6:70–2. (In Russ.)].
51. Ozaki S., Funasaka Y., Tsuruta K. et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, presenting with altered CD56 expression: A case report. J Dermatol 2015;42(10):1022–3. DOI: 10.1111/1346–8138.13018.
52. Christopoulos P., Bertz H., Ihorst G. et al. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(9):1430–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.016.

Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения

С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид, Н.В. Сачивко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Анатольевич Хоружик skharuzhyk@nld.by

Проведено проспективное исследование эффективности методов рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у 40 взрослых пациентов с лимфомами. КТ и МРТ-ДВИ всего тела выполняли до начала и после завершения лечения. Исследовали эффективность критерия размера образований при КТ и МРТ, визуальных и количественных критериев при МРТ-ДВИ. Интенсивность сигнала остаточных образований на ДВИ-изображениях и картах ИКД сравнивали с интенсивностью сигнала паравертебральных мышц. Точность определения общей степени регрессии опухолей при КТ составила 38 %, при МРТ – 48 %, при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой ДВИ-изображений – 68 %, при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД – 93 %. КТ-плотность поражений лимфоузлов до лечения и остаточных образований после лечения достоверно не отличалась – $40,4 \pm 9,4$ и $37,2 \pm 10,5$ единицы Хаунсфилда соответственно ($p = 0,08$), в то время как ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) достоверно повысился с $1,04 \pm 0,40$ до $2,01 \pm 0,82$ ($p < 0,0001$). ИКД образований посттерапевтического характера был достоверно выше, чем остаточных опухолей, – $2,32 \pm 0,62$ и $1,04 \pm 0,66$ соответственно ($p < 0,0005$). МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД является наиболее эффективным методом дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения. Вопрос полезности количественного анализа значений ИКД требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лимфома, регрессия опухоли, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием, измеряемый коэффициент диффузии

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-40-48

Comparison of diagnostic effectiveness of X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in patients with lymphoma after treatment

S.A. Khoruzhik, E.A. Zhavrid, N.V. Sachivko

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

We conducted prospective study of the effectiveness of X-ray computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and MRI with diffusion-weighted imaging (MRI-DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) maps calculation for the differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in 40 adult patients with lymphoma. Whole body CT and MRI-DWI were performed before and after treatment. The effectiveness of lesions size criterion for CT and MRI, visual and quantitative criteria for MRI-DWI were investigated. Residual lesions signal intensity on DWI images and ADC maps was compared with paraspinous muscles signal intensity. The accuracy of the overall tumor response estimation was 38 % for CT, 48 % for MRI, 68 % for MRI-DWI with visual assessment of DWI images, 93 % for MRI-DWI with visual assessment of ADC maps. CT density of the lymph node lesions before treatment and residual masses after treatment did not differ significantly – 40.4 ± 9.4 and 37.2 ± 10.5 Hounsfield units respectively ($p = 0.08$), whereas ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/s) increased significantly from 1.04 ± 0.40 to 2.01 ± 0.82 ($p < 0.0001$). ADC of posttherapeutic masses was significantly higher than that of residual tumors – 2.32 ± 0.62 and 1.04 ± 0.66 respectively ($p < 0.0005$). MRI-DWI with visual assessment of ADC maps is the most effective method for differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in patients with lymphoma after treatment. Usefulness of quantitative analysis of ADC values requires further investigation.

Key words: lymphoma, tumor response, X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient

Введение

Оценка эффективности лечения при лимфомах имеет важное значение, поскольку определяет прогноз заболевания и показания для проведения дополнительного лечения. Для оценки степени регрессии опухолей наиболее часто выполняют рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) [1, 2]. При этом в зоне исходных поражений нередко выявляют остаточные образования, которые могут быть как активными опухолями, так и носить посттерапевтический характер. Возможности дифференциации этих состояний при КТ весьма ограничены [3, 4]. Поэтому для оценки эффективности лечения лимфом рекомендована позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), а при морфологических вариантах лимфом, вариабельно накапливающих ФДГ, – КТ [5]. Оба метода являются радиационными. Поскольку на этапах диагностики, лечения и наблюдения пациенты с лимфомами проходят многократные КТ-исследования, то в итоге накапливается высокая доза облучения [6]. Следовательно, поиск альтернативных нерадиационных методов обследования пациентов с лимфомами является актуальным.

В последние годы все более широкое применение в онкологии находит магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ). ДВИ – это дополнительное МРТ-сканирование с 2 или более факторами диффузии b с последующей программной реконструкцией карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ позволяет оценить диффузию молекул воды в органах и тканях на клеточном уровне [7]. Внутри клеток диффузия ограничена клеточными мембранами, в межклеточных пространствах – более свободна. Гиперцеллюлярные опухоли, в том числе лимфомы, характеризуются снижением МР-диффузии [8]. МР-диффузию можно оценить визуально и количественно. В 1-м случае визуально сравнивают интенсивность сигнала (ИС) опухоли на ДВИ-изображениях с высоким фактором диффузии b или на картах ИКД с ИС референтной ткани, во 2-м – измеряют значение ИКД. Показана более высокая эффективность МРТ-ДВИ по сравнению с КТ при стадировании лимфом [9] и возможность использования МРТ-ДВИ для раннего прогнозирования эффективности химиотерапии (ХТ) [10, 11]. При эффективном лечении происходит уменьшение количества опухолевых клеток и расширение межклеточных пространств, что приводит к изменению сигнала на ДВИ-изображениях и картах ИКД. Имеются единичные публикации, посвященные оценке эффективности лечения лимфом с помощью МРТ-ДВИ [12, 13].

Цель данного исследования – определить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ в сравнении с КТ и МРТ без ДВИ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения.

Материалы и методы

В исследование проспективно включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом лимфомы, проходившие лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2013–2015 гг. До начала лечения и после завершения исходно назначенной схемы ХТ пациентам проводили КТ и МРТ-ДВИ всего тела. По показаниям назначали лучевую терапию (ЛТ) и высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (ВДХ-АТСК), после завершения которых вновь проводили КТ и МРТ-ДВИ в целях оценки эффективности лечения.

МРТ-сканирование осуществляли с помощью томографа Optima 450w (Дженерал Электрик, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием встроенной в обшивку сканера катушки для тела. Дополнительно к стандартным сериям МР-изображений в коронарной и трансверсальной плоскостях получали ДВИ-изображения в трансверсальной плоскости на уровне от основания черепа до средней трети бедер. Толщина срезов при ДВИ составляла 5 мм, значения фактора диффузии b – 0 и 800 с/мм². Общее время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34–40 мин. КТ проводили на 40-срезовом сканере SOMATOM Definition AS (Сименс, Германия) или 64-срезовом Discovery 750HD (Дженерал Электрик, США), толщина срезов – 5 мм. Более подробно протокол сканирования описан в наших предыдущих публикациях [9, 10].

Анализировали 17 зон лимфатических поражений, которые группировали в 5 анатомических областей: шеи (включая Вальдейерово кольцо и надключичные лимфатические узлы (ЛУ)), подмышечные ЛУ (включая подключичные), ЛУ средостения (включая ЛУ грудной стенки и корней легких), ЛУ брюшной полости (чревные, ворот печени, ворот селезенки, брыжеечные, парааортальные) и ЛУ таза (подвздошные, паховые). Также анализировали поражения 4 групп органов: селезенка, кости/костный мозг, легкие, другие органы. ЛУ считали пораженными при размере > 1 см по короткой оси. Подробнее критерии диагностики лимфатических и экстралимфатических поражений до начала лечения описаны в нашей предыдущей публикации [9]. На этапе оценки эффективности лечения регрессию поражений разделяли на полную (ПР) и неполную (НПР). К НПР относили случаи частичной регрессии, стабилизации и прогрессирования. Критерии оценки регрессии поражений ЛУ при КТ, МРТ без ДВИ, МРТ с визуальным анализом ДВИ $b800$ (МРТ-ДВИ- $b800$) и МРТ с визуальным анализом карт ИКД (МРТ-ДВИ-ИКД) представлены в табл. 1. В качестве референтной ткани для оценки ИС остаточных образований на ДВИ $b800$ и картах ИКД использовали параспинальные мышцы на том же срезе. Для констатации ПР поражений органов в них не должно определяться объемных образований и участков патологической плотности/интенсивности сигнала (кроме явно доброкачественных).

Таблица 1. Критерии оценки регрессии поражений ЛУ при КТ, МРТ и МРТ-ДВИ

Метод	ПР	НПР
КТ	Все ЛУ ≤ 1 см по короткой оси	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси
МРТ		
МРТ-ДВИ-b800	ЛУ ≤ 1 см по короткой оси. ЛУ > 1 см должны иметь ИС ≤ ИС мышц на ДВИ-изображениях b800	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси с ИС > ИС мышц на ДВИ-изображениях b800
МРТ-ДВИ-ИКД	ЛУ ≤ 1 см по короткой оси. ЛУ > 1 см должны иметь ИС ≥ ИС мышц на карте ИКД	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси с ИС < ИС мышц на карте ИКД

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6: ПР – полная регрессия; НПР – неполная регрессия; КТ – компьютерная томография; ЛУ – лимфатический узел; МРТ – магнитно-резонансная томография; ДВИ – диффузионно-взвешенное исследование; ИС – интенсивность сигнала; ИКД – измеримый коэффициент диффузии.

Стандарт диагностики поражений на этапе оценки эффективности лечения (ПР или НПР) устанавливали на основании данных биопсии или наблюдения в течение 6 мес после завершения лечения. Датой завершения лечения считали день окончания ХТ или, если проводились, день завершения ЛТ и ВДХ-АТСК. В период наблюдения пациенты проходили клинический осмотр, лабораторные и лучевые (ультразвуковое исследование, КТ) исследования в соответствии с руководством [1]. Для определения показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного прогностического значения (ППЗ), отрицательного прогностического значения (ОПЗ) диагностики остаточных опухолей при отсутствии морфологической верификации использовали следующие критерии. Если при лучевой диагностике установлена ПР, но в течение 6 мес развился рецидив, диагностику считали ложноотрицательной (ЛО), при отсутствии рецидива – истинно отрицательной (ИО). Если при лучевой диагностике установлена НПР, но в течение 6 мес остаточные образования уменьшились, диагностику считали ложноположительной (ЛП), если увеличились или появились новые опухоли – истинно положительной (ИП). Показатели диагностической эффективности каждого метода рассчитывали отдельно для анатомических областей лимфатических поражений и для пациентов.

У пациентов с остаточными образованиями по данным КТ проведен количественный анализ КТ-плотностей и значений ИКД до и после лечения. ИКД измеряли в наиболее однородном не некротическом участке образования, нанося зону интереса неправильной формы, стараясь включить максимально возможную площадь и не включая контуры. На этом же срезе определяли ИКД референтной ткани – параспинальных мышц. При измерении КТ-плотности образований и ИКД мышц наносили округлую или овальную зону интереса размером не менее 1,5 см.

Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel 2007.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

В исследование проспективно включены 50 ранее не получавших лечение пациентов с лимфомой. Восемь пациентов не закончили ХТ, ввиду чего исключены из анализа: 2 прервали лечение, у 1 на фоне раннего прогрессирования опухолевого процесса осуществлен переход на ЛТ, 5 пациентов умерли до завершения лечения. Один пациент исключен ввиду неполного объема сканирования. Еще 1 пациентка исключена, поскольку выбыла из наблюдения сразу после окончания лечения. Таким образом, в анализ вошли 40 пациентов (рис. 1).

Клиническая характеристика и данные о лечении пациентов представлены в табл. 2. Лимфома Ходжкина (ЛХ) имела место у 21 (52,5 %) пациента, неходжкинская лимфома (НХЛ) – у 19 (47,5 %). В исследуемой группе было 17 (42,5 %) мужчин и 23 (57,5 %) женщины.

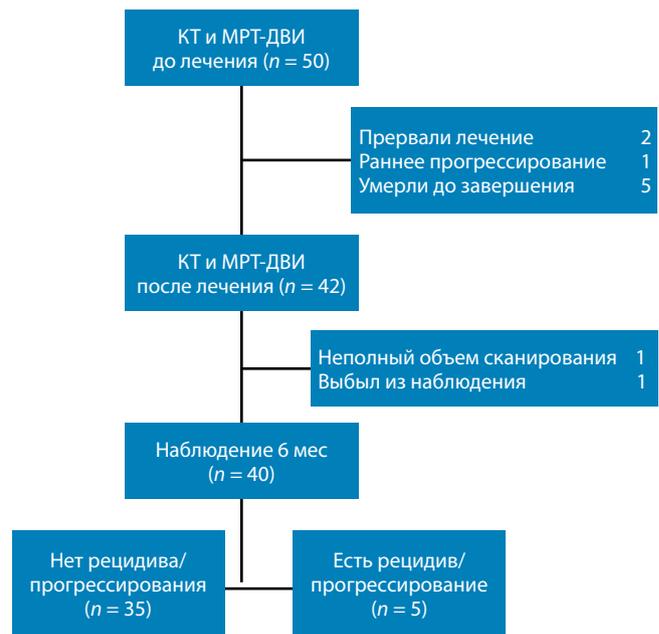


Рис. 1. Схема включения, исключения из исследования и исходы лечения пациентов с лимфомой. КТ – компьютерная томография; МРТ-ДВИ – магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием

Таблица 2. Клиническая характеристика и лечение 40 пациентов с лимфомой

Параметр	Лимфома	
	ЛХ (n = 21)	НХЛ (n = 19)
Пол, мужчины/женщины, n	8/13	9/10
Средний возраст (интервал), лет	28,9 ± 12,1 (19–71)	55,3 ± 15,3 (26–76)
Морфологический вариант, n	Нодулярный склероз – 17 Нодулярный тип лимфоидного преобладания – 2 Смешанно-клеточная – 1 Не установлен – 1	ДВКЛ – 13 Мантийноклеточная – 3 Мелкоклеточная лимфоцитарная – 1 Фолликулярная – 1 Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1
Стадия по Ann Arbor, n	I – 1, II – 10, III – 5, IV – 5	II – 9, III – 3, IV – 7
Схема лечения, n	3 курса АВВД, ЛТ – 4 6 курсов АВВД, ЛТ – 3 2 курса АВВД, ЛТ – 2 8 курсов АВВД, ЛТ – 2 2к ВЕАСОРР-esc, 6к АВВД – 2 3 курса АВВД, ЛТ – 1 5 курсов АВВД, ЛТ – 1 4 курса АВВД, 5 курсов СВРР, ЛТ – 1 5 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1 8 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 4 курса АВВД, ЛТ – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 6 курсов АВВД, ЛТ – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 6 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1	8 курсов R-СНОР – 7 6 курсов СНОР – 1 6 курсов СНОЕР – 1 2 курса СНОР, ЛТ – 1 6 курсов СНОР, ЛТ – 1 1 курс ЕРОСН, 6 курсов индивидуальная схема – 1 7 курсов ритуксимаб + бендамустин – 1 1 курс R-СНОР, 3 курса СНОР – 1 4 курса R-СНОР, 2 курса индивидуальная схема, ЛТ – 1 6 курсов R-СНОР, ЛТ – 1 5 курсов R-СНОР, 3к СНОР, ЛТ – 1 7 курсов R-FC – 1 8 курсов R-СНОР, ЛТ – 1

Примечание. ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛТ – лучевая терапия; ВДХ-АТСК – высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

ны. Средний возраст составил $41,4 \pm 19,0$ года. При ЛХ преобладал морфологический вариант нодулярно-склероза (81 %), при НХЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома (68,4 %). Стадии I–II и III–IV имели одинаковую частоту (по 50 %). Только ХТ получили 15 (37,5 %) пациентов, ХТ и ЛТ – 22 (55 %), ХТ и ВДХ-АТСК – 3 (7,5 %). Медиана наблюдения от даты завершения лечения составила 16,4 мес. Три пациента умерли через 2, 4 и 5 мес после завершения лечения, остальные находились под наблюдением от 6 до 29 мес.

Оценка степени регрессии опухолей

Согласно стандарту диагностики до начала лечения у 40 пациентов установлено поражение ЛУ 112 анатомических областей. После лечения по данным КТ имела место НПР поражений ЛУ 33 областей у 28 (70 %) пациентов, по данным МРТ без ДВИ – 28 областей у 24 (60 %) пациентов, МРТ-ДВИ-b800 – 18 областей у 14 (35 %) пациентов, МРТ-ДВИ-ИКД – 7 областей у 4 (10 %) пациентов (рис. 2). Рецидив/прогрессирование в течение 6 мес после завершения лечения развились в ЛУ 9 областей у 5 (12,5 %) пациентов (табл. 3). Показатели диагностической эффективности используемых методов лучевой диагностики при оценке степени регрессии поражений ЛУ по областям поражений представлены в табл. 4. МРТ с визуальным анализом карт ИКД оказалась наиболее эффективным методом – точность диагностики составила 82 % по сравнению с 71 % при КТ.

В табл. 5 представлены данные о частоте НПР поражений ЛУ различных анатомических областей при КТ и частоте рецидива в них. Размер остаточных образований по короткой оси варьировал от 1,1 до 7,0 см и в среднем составил $2,1 \pm 1,2$ см. Наиболее часто увеличенными оставались ЛУ средостения – у 17 (55 %) из 31 пациента с их увеличением до начала лечения. Прогрессирование опухоли в ЛУ средостения и кор-

Таблица 3. Характеристика случаев рецидива/прогрессирования поражений лимфатических узлов в течение 6 мес после завершения лечения

№ пациента	Рецидив/прогрессирование	
	Область лимфатических узлов	Время от завершения лечения, мес
3	Шеи справа	4
4	Шеи справа	3
38	Шеи справа	4
	Подмышечные слева	4
	Средостения	4
39	Брюшной полости	0
	Брюшной полости	0
47	Таза	0
	Корня правого легкого	0

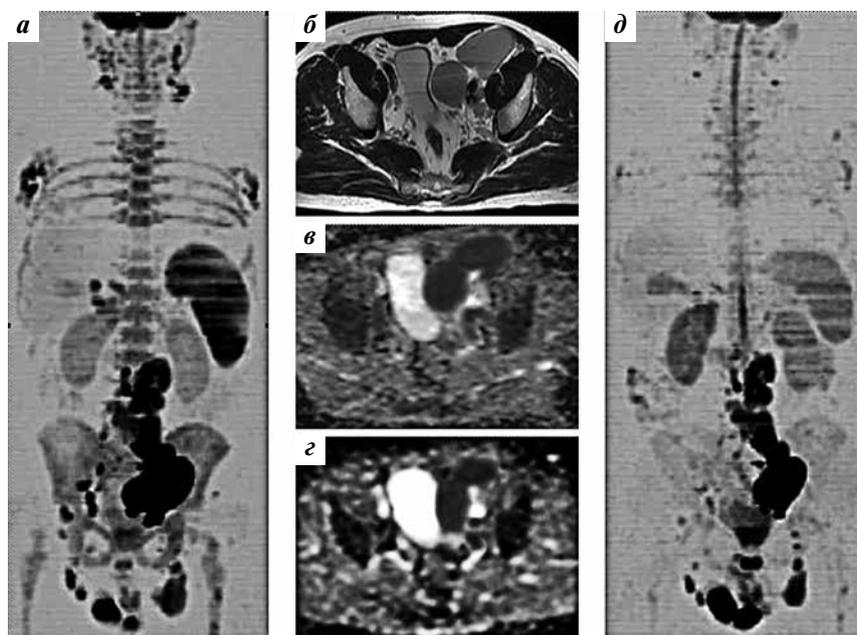


Рис. 2. Оценка степени регрессии опухолей у пациента Р. 51 года с неходжжкинской лимфомой из клеток мантимальной зоны с поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи, подмышечных, брюшной полости и таза, костного мозга, IV стадия. Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием до (а–в) и после (г, д) 7 курсов химиотерапии. Имеет место неполная регрессия поражений ЛУ брюшной полости и таза. Интенсивность сигнала (ИС) подвздошных ЛУ на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) после лечения (г) ниже ИС мышцы, ИКД ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) до лечения составил 0,57, после лечения снизился до 0,52

Таблица 4. Показатели диагностической эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при оценке регрессии поражений ЛУ по областям поражения у 40 пациентов

Метод	Количество областей ЛУ с НПР				Показатель диагностической эффективности				
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
КТ	6	27	164	3	67	86	71	18	98
МРТ	6	22	169	3	67	88	73	21	98
МРТ-ДВИ-b800	6	12	179	3	67	94	77	33	98
МРТ-ДВИ-ИКД	6	1	190	3	67	99	82	86	98

Примечание. Здесь и в табл. 6: ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный; ИО – истинно отрицательный; ЛО – ложноотрицательный; ППЗ – положительное прогностическое значение; ОПЗ – отрицательное прогностическое значение.

Таблица 5. Частота неполных регрессий поражений ЛУ по данным КТ после завершения лечения и частота рецидива/прогрессирования в этой анатомической области в течение всего периода наблюдения у 40 пациентов

Анатомическая область ЛУ	ЛУ > 1 см по короткой оси при КТ на этапе оценки эффективности лечения		
	Число (%*) пациентов	Максимальные – минимальные размеры ЛУ по короткой оси, см	Количество (%*) случаев рецидива/прогрессирования
Шея	3 (10)	1,1–1,2	1 (33)
Подмышечные	4 (20)	1,2–2,7	1 (25)
Средостение и корни легких	17 (55)	1,3–4,3	5 (29)
Брюшная полость	5 (31)	1,2–7,0	2 (40)
Таз	4 (27)	1,2–4,1	1 (25)

*По отношению к числу пациентов с увеличением лимфатических узлов (ЛУ) этой области при компьютерной томографии (КТ) до начала лечения; *по отношению к числу пациентов с увеличением ЛУ этой области при КТ на этапе оценки эффективности лечения.

ней легких развилось в течение всего периода наблюдения у 5 (29 %) из 17 пациентов, в том числе в том же ЛУ, который оставался увеличенным на этапе оценки эффективности лечения, только у 1 пациента, в других группах в ЛУ средостения — у 2, в ЛУ корней легких — у 2 пациентов. Таким образом, в 16 (94 %) из 17 случаев определяемые после завершения лечения при КТ остаточные образования в средостении носили посттерапевтический характер (рис. 3).

Согласно стандарту диагностики до начала лечения у 15 из 40 пациентов установлено поражение 28 органов, в том числе селезенки — у 10 пациентов, костей/костного мозга — у 9, легких — у 3, других органов — у 6 (плевра, молочная железа, печень, почка, желудок, кишечник). После окончания лечения сохранялось поражение селезенки у 2 пациентов (по данным КТ), костного мозга — у 1 (по данным МРТ), легких — у 1 (по данным КТ). Еще у 1 пациентки через 3 мес после окончания лечения развилось поражение легких (по дан-

ным КТ и МРТ) и костного мозга (по данным МРТ). Степень регрессии поражений органов не оказывала влияния на общую оценку степени регрессии. Информация о диагностической эффективности методов лучевой диагностики при оценке общей степени регрессии поражений у 40 пациентов представлена в табл. 6. МРТ с визуальным анализом карт ИКД оказалась наиболее эффективным методом — точность диагностики составила 93 % по сравнению с 38 % при КТ.

Количественный анализ КТ-плотности и ИКД поражений ЛУ до лечения и остаточных образований после лечения

У 28 пациентов с определяемыми при КТ остаточными образованиями ЛУ проведен количественный анализ КТ-плотностей и значений ИКД до и после лечения. У 10 пациентов КТ выполнена только с внутривенным контрастированием, ввиду чего они исключены из анализа. Еще у 1 пациента ИКД остаточного

Таблица 6. Показатели диагностической эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при общей оценке степени регрессии опухолей после завершения лечения у 40 пациентов

Метод	Число пациентов с НПР				Показатель диагностической эффективности				
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
КТ	4	24	11	1	80	31	38	14	92
МРТ	4	20	15	1	80	43	48	17	94
МРТ-ДВИ-b800	3	11	24	2	60	69	68	21	92
МРТ-ДВИ-ИКД	3	1	34	2	60	97	93	75	94

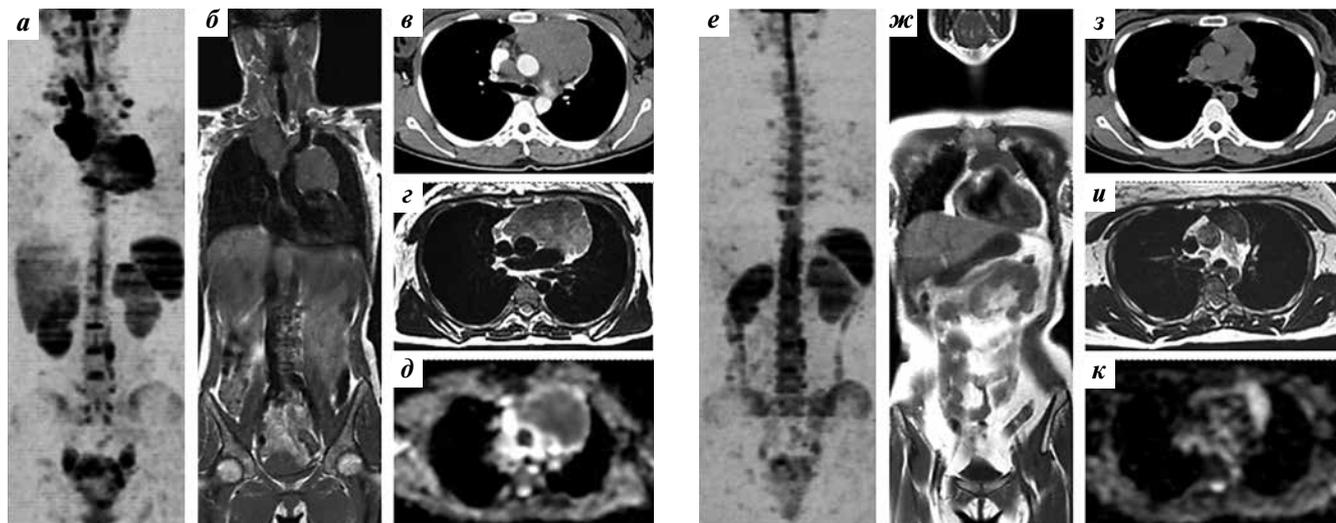


Рис. 3. Оценка степени регрессии опухолей у пациентки В. 22 лет с лимфомой Ходжкина, вариант нодулярного склероза, с поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи, средостения, II стадия. Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) (а, б, г, д, е, ж, и, к) и КТ (в, з) до (а–д) и после (е–к) 6 курсов химиотерапии. При компьютерной томографии (КТ) после лечения (з) в переднем средостении определяется остаточная опухоль размером 2,6 × 5,4 см. По данным МРТ-ДВИ образование носит посттерапевтический характер, так как интенсивность сигнала (ИС) на карте ИКД (к) выше ИС мышц. ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) повысился с 1,35 до лечения до 3,19 после лечения. При наблюдении в течение 16 мес образование постепенно уменьшилось. Обращает на себя внимание физиологическое ограничение магнитно-резонансной диффузии в яичниках и эндометрии до начала химиотерапии (а)

образования после лечения не удалось измерить из-за малого размера, этот пациент также исключен. Остальные 17 пациентов, в том числе 1 пациент с прогрессирующей опухолью, составили исследуемую группу. В анализ включены 22 остаточных образования, в том числе ЛУ шеи – 1, подмышечные – 3, средостения – 10, брюшной полости – 3, таза – 4. Средняя КТ-плотность поражений до лечения составила $40,4 \pm 9,4$ единицы Хаунсфилда, остаточных образований после лечения – $37,2 \pm 10,5$ единицы Хаунсфилда ($p = 0,08$). ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) повысился с $1,04 \pm 0,40$ до лечения до $2,01 \pm 0,82$ после лечения ($p < 0,0001$). КТ-плотность после лечения снизилась в среднем на 6,4 %, ИКД повысился на 101,4 %.

Таким образом, после лечения лимфомы КТ-плотность поражений ЛУ достоверно снижается, значение ИКД – достоверно повышается (более чем в 2 раза). По сравнению с КТ ДВИ является более чувствительным методом характеристики структурных изменений в опухоли в процессе лечения.

Количественный анализ ИКД поражений ЛУ до лечения и остаточных образований после лечения в зависимости от степени регрессии

У 28 пациентов с остаточными образованиями ЛУ при КТ проведен количественный анализ значений ИКД до и после лечения в зависимости от степени регрессии. Рецидив/прогрессирование в течение 6 мес после завершения лечения в зоне остаточных образований развились только у 3 пациентов. У 1 из этих пациентов рецидив развился в ЛУ корня легкого, которые до лечения не были поражены (данная группа ЛУ не включена в анализ, поскольку невозможно измерить ИКД до начала лечения), но оставались увеличенными ЛУ средостения, в которых рецидив не развился (группа включена в анализ). Один пациент исключен из-за малого размера остаточного образования после лечения, что не позволяло достоверно измерить ИКД. Количественному анализу подвергнуты 35 ЛУ у 27 пациентов, в том числе 8 ЛУ с ННР (согласно стандарту диагностики) у 2 пациентов и 27 ЛУ с ПР у 25 пациентов. Значения ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) до начала лечения в группах ПР и ННР достоверно не отличались – $1,22 \pm 0,48$ и $1,03 \pm 0,38$ соответственно ($p = 0,26$). После лечения ИКД при ПР повысился до $2,32 \pm 0,62$, при ННР составил $1,04 \pm 0,66$ ($p < 0,0005$). Следовательно, при ННР ИКД после лечения не изменился ($p = 0,94$), при ПР – достоверно повысился ($p < 0,00001$). При этом ИКД мышц (референтная ткань) до и после лечения не изменился – $1,45 \pm 0,19$ и $1,44 \pm 0,22$ соответственно ($p = 0,72$).

Таким образом, при наличии по данным КТ после завершения лечения лимфомы остаточных образований выраженное повышение ИКД в них по отношению к значению до начала лечения указывает на посттерапевтический характер (см. рис. 3), отсутствие изменения ИКД – на опухолевый характер (см. рис. 2).

Обсуждение

Нами проведено проспективное исследование эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у 40 пациентов с лимфомами. Не найдено публикаций, посвященных сравнению методов КТ и МРТ-ДВИ у этой категории пациентов. Сравнение эффективности визуального анализа ДВИ-изображений и карт ИКД ранее также не проводилось. В нашем исследовании визуальный анализ карт ИКД показал наибольшую эффективность. Визуальная оценка достаточно проста в практическом использовании, поскольку не требует проведения расчетов и измерений. Хорошим примером в этом отношении является шкала Deauville, используемая для интерпретации данных ПЭТ при лимфомах. В качестве референтных тканей для визуальной оценки степени накопления ФДГ в шкале Deauville используют пул крови в крупных сосудах средостения и печень [5, 14]. При ДВИ в качестве референтных тканей различные авторы использовали селезенку [15], спинной мозг [16, 17], мышцы [8, 18, 19]. Для лимфом характерно поражение селезенки, ввиду чего она менее подходит в качестве референтного органа. Использование спинного мозга также не является, на наш взгляд, оптимальным, поскольку желательна визуализация референтного органа на протяжении от шеи до бедер. Нами установлено, что ИКД параспинальных мышц до и после лечения лимфом не меняется, что является важным доводом в пользу применения их в качестве референтной ткани.

При оценке общей степени регрессии точность КТ составила всего 38 % по сравнению с 93 % при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД. Такая низкая точность метода КТ связана с большим количеством ложноположительных заключений о ННР поражений ЛУ, поскольку единственным критерием ННР было увеличение размеров. В этом отношении весьма показательной является низкая частота рецидива в остающихся увеличенными при КТ после завершения лечения ЛУ средостения – в 1 (6 %) из 17 случаев.

Ряд других авторов исследовали возможности МРТ-ДВИ для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах. N. Maggialelli и соавт. обследовали 11 пациентов с ЛХ и 7 с агрессивными НХЛ. Критерием ННР поражений ЛУ считали размер более 1 см по короткой оси и сигнал при ДВИ выше сигнала окружающих тканей. Согласие методов ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ при оценке степени регрессии поражений ЛУ установлено в 102 (94 %) из 108 зон поражений [12]. M.E. Mayerhoefer и соавт. обследовали 48 пациентов с ЛХ и ФДГ-avidными НХЛ. Признаком ННР считали высокий сигнал остаточных образований при ДВИ или низкий сигнал на картах ИКД. Согласие методов ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ по зонам нодальных поражений имело место в 99,6 %, по экстранодальным зонам – в 100 %.

При установлении общей степени регрессии между методами имело место только 1 расхождение [18].

Преимуществами МРТ-ДВИ по сравнению с КТ и ПЭТ являются нерадиационность, неинвазивность, отсутствие необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, что позволяет безопасно повторять исследование для мониторинга лечения. Преимуществом ДВИ перед стандартными МР-импульсными последовательностями является количественная оценка с помощью ИКД. Нами показано, что значение КТ-плотности остаточных образований достоверно не отличается от плотности опухолей до начала лечения, в то время как ИКД при эффективном лечении достоверно повышается. ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) образований посттерапевтического характера был достоверно выше, чем остаточных опухолей, $-2,32 \pm 0,62$ и $1,04 \pm 0,66$ соответственно ($p < 0,0005$). Аналогичные данные получены в работе A. S. Littooj и соавт. [20]. В то же время, по данным С. Lin и соавт. [19] и А. И. Михайлова и соавт. [13], ИКД на этапе оценки эффективности лечения у пациентов с ПР и НПР достоверно не отличался. Таким образом, вопрос полезности количественного анализа карт ИКД для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах требует изучения на больших группах пациентов.

Выводы

- При КТ после завершения лечения лимфомы остаточные образования в ЛУ средостения выявлены у 55 % пациентов, брюшной полости – у 31 %, таза – у 27 %, подмышечных – у 20 %, шеи – у 10 %.
- Частота рецидива лимфомы в остающихся увеличенными при КТ после завершения лечения ЛУ средостения составила 6 %, что подтверждает недостаточную эффективность критерия размеров при оценке степени регрессии поражений.
- МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД является наиболее эффективным методом по сравнению с КТ и МРТ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения.
- При МРТ-ДВИ в качестве референтной ткани для визуальной оценки степени регрессии опухолей рекомендуется использовать параспинальные мышцы. Наличие в проекции исходно пораженных ЛУ остаточных образований размером более 1 см по короткой оси с ИС на картах ИКД ниже ИС мышц указывает на НПР (точность диагностики 93 %).
- Вопрос полезности количественного анализа значений ИКД для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах требует изучения на больших группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск: Профессиональные издания, 2012. 508 с. [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Ed. by O.G. Sukonko, S.A. Kasnyy. Minsk: Professional'nye izdaniya, 2012. 508 p. (In Russ.).]
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. M.: Media Medika, 2013. 104 p. (In Russ.).]
3. Adams H.J., de Klerk J.M., Fijnheer R. et al. Residual anatomical disease in diffuse large B-cell lymphoma patients with FDG-PET-based complete response after first-line R-CHOP therapy: does it have any prognostic value? *J Comput Assist Tomogr* 2015;39(5):810–5. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000270.
4. Rigacci L., Castagnoli A., Dini C. et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005;14(5):1209–14. PMID: 16211287.
5. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
6. Хоружик С.А., Леусик Е.А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2014;54(5):466–73. [Khoruzhik S.A., Leusik E.A. Repeated computed tomography examinations: radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiats Biol Radioecol* 2014;54(5):466–73. (In Russ.).] DOI:10.7868/S0869803114050075.
7. Kharuzhik S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp Oncol* 2010;32(2):104–106. PMID: 20693972.
8. Toledano-Massiah S., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging in Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Radiographics* 2015;35(3):747–64. DOI: 10.1148/rg.2015140145.
9. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. и др. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом. *Онкологический журнал* 2015;9(1):43–8. [Khoruzhik S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. et al. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. *Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal* 2015;9(1):43–48. (In Russ.).]
10. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом. *Медицинская визуализация* 2015;5:83–99. [Khoruzhik S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurement for monitoring and early tumor response prediction during lymphoma chemotherapy.

- Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2015;5:83–99. (In Russ.)].
11. Хоружик С.А. Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения. Вестник рентгенологии и радиологии 2015;6:12–23. [Khoruzhik S.A. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images during chemoradiotherapy for cancer of the cervix uteri: prognostic value of pretreatment diffusion coefficient values. Vestnik rentgenologii i radiologii = Vestn Rentgenol Radiol 2015;6:12–23. (In Russ.)].
12. Maggioletti N., Ferrari C., Minoia C. et al. Role of WB-MR/DWIBS compared to (18)F-FDG PET/CT in the therapy response assessment of lymphoma. Radiol Med 2016;121(2):132–43. DOI: 10.1007/s11547-015-0581-6.
13. Михайлов А.И., Панов В.О., Тюрин И.Е. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела с оценкой измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме Ходжкина. Вестник рентгенологии и радиологии 2015;2:28–34. [Mikhaylov A.I., Panov V.O., Tyurin I.E. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging by estimating the measurable diffusion coefficient in Hodgkin lymphoma. Vestnik rentgenologii i radiologii = Vestn Rentgenol Radiol 2015;2:28–34. (In Russ.)].
14. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
15. Papanikolaou N., Gourtsoyianni S., Yarmenitis S. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. Eur J Radiol 2010;73(2):305–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.10.023.
16. Tsuji K., Kishi S., Tsuchida T. et al. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: a comparison with FDG-PET/CT. J Magn Reson Imaging 2015;41(6):1601–7. DOI: 10.1002/jmri.24714.
17. Cakir C., Genchellac H., Temizoz O. et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging for the characterization of solitary pulmonary lesions. Balkan Med J 2015;32(4):403–9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15663.
18. Mayerhoefer M.E., Karanikas G., Kletter K. et al. Evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for follow-up and treatment response assessment of lymphoma: results of an 18F-FDG-PET/CT-controlled prospective study in 64 patients. Clin Cancer Res 2015;21(11):2506–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2454.
19. Lin C., Itti E., Luciani A. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping for treatment response assessment in patients with diffuse large B-cell lymphoma: pilot study. Invest Radiol 2011;46(5):341–9. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182087b03.
20. Littooij A.S., Kwee T.C., de Keizer B. et al. Whole-body MRI–DWI for assessment of residual disease after completion of therapy in lymphoma: a prospective multicenter study. J Magn Reson Imaging 2015;42(6):1646–55. DOI: 10.1002/jmri.24938.

Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра?

В.А. Охмат, Г.А. Клясова, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Федорова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

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

Цель исследования – изучить характер инфекций и эффективность антибиотиков у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Материалы и методы. Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало 66 больных ОМЛ, получивших 208 курсов химиотерапии (ХТ) в течение 6 мес. При назначении антибиотиков у всех больных исследовали мазки со слизистой оболочки прямой кишки. Детекцию энтеробактерий с продукцией БЛРС проводили на селективной среде CHROMagarTMESBL (CHROMagar, Франция), подтверждали методом «двойных дисков».

Результаты. Инфекционные осложнения регистрировали в 193 (93 %) курсах ХТ. В анализ были включены 173 эпизода инфекции, из них 68 – с колонизацией и 105 – без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. Показания к назначению антибиотиков были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС, за исключением случаев бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, которые были только у больных с колонизацией такими бактериями (7,5 %; $p = 0,009$). У больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС получены сопоставимые результаты по эффективности антибиотиков для 1-го этапа лечения (38 против 44 %), замене их на карбапенемы (62 против 55 %), эффективности применения карбапенемов в режиме монотерапии (36 против 52 %) и в сочетании (64 против 41 %), длительности использования антибиотиков суммарно (14 против 13 дней) и карбапенемов отдельно (по 10 дней). Излечение всех случаев бактериемии, вызванной продуцентами БЛРС, имело место при назначении карбапенема.

Заключение. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС является предиктором бактериемии, вызванной подобными микроорганизмами. Не выявлено отличий в применении антибиотиков у больных с колонизацией и без колонизации слизистой кишечника продуцентами БЛРС.

Ключевые слова: острый лейкоз, β-лактамазы расширенного спектра, фебрильная нейтропения, антибиотики, колонизация

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57

Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* carbapenems be appointed?

V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, A.G. Korobova, E.N. Parovichnikova, A.V. Fedorova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova, V.G. Savchenko

Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

Objectives. The objective of this study was to evaluate epidemiology of febrile events (FE) and efficacy of antibiotic treatment in neutropenic patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with and without colonization of gut by extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E).

Materials and methods. The prospective study (2013–2015) included 66 patients with AML. These patients received 208 chemotherapy cycles within 6 month. Rectal swabs were obtained from all patients prior to antibiotic administration. ESBL-E were isolated on chromogenic ESBL selective medium CHROMagarTMESBL (CHROMagar, France) and confirmed by double disk synergy test.

Results. FE occurred in 193 (93 %) of chemotherapy cycles. The analysis was performed in 173 FE, including 68 – with colonization and 105 – without colonization with ESBL-E.

Epidemiology of FE was similar in patients colonized by ESBL-E and non-carriers group, except cases of bacteremia, caused by ESBL-E that occurred only in patients colonized by the same bacteria (7.5 %; $p = 0.009$). Patients colonized by ESBL-E and non-carriers had comparable efficacy of first-line non-carbapenem regimens (38 % vs 44 %), rate of carbapenem administration (62 % vs 55 %), efficacy of carbapenems alone (36 % vs 52 %) and in combination (64 % vs 41 %), duration of all antibiotics (14 days vs 13 days) and carbapenems (10 days vs 10 days). All cases of bacteremia caused by ESBL-E were successfully treated by carbapenems.

Conclusion. Colonization of gut with ESBL-E is a predictor of bacteremia caused by the same bacteria. There were no differences in the use of antibiotics in patients colonized by ESBL-E and non-carriers group.

Key words: acute leukemia, extended-spectrum β-lactamases, febrile neutropenia, antibiotics, colonization

Введение

Инфекционные осложнения являются ведущими у больных острыми лейкозами, и в первые месяцы циторедуктивной химиотерапии (ХТ) их частота может достигать 80–100 %. В последние годы в этиологии инфекций отмечается рост доли полирезистентных бактерий, среди которых ведущими являются энтеробактерии с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [1]. В России частота детекции БЛРС среди энтеробактерий, выделенных из гемокультуры у больных гемобластозами, составляет 40–50 % [2]. Инфекционные осложнения, вызванные такими бактериями, характеризуются более высокой летальностью и стоимостью лечения, чем инфекции, возбудителями которых являются микроорганизмы, чувствительные к антибиотикам [3, 4]. Продукция БЛРС у энтеробактерий индуцирует устойчивость ко всем цефалоспорином, и стабильными к их действию могут быть лишь карбапенемы.

Характер течения инфекции у больных гемобластозами имеет ряд особенностей, которые включают скудность клинической картины, стремительность развития, полиэтиологичность. Наиболее частым проявлением инфекционного процесса в период гранулоцитопении является лихорадка неясной этиологии (47–58 %), при которой не удается верифицировать очаг и возбудителя инфекции; реже встречаются клинически (17–22 %) и микробиологически (25–31 %) доказанные инфекции [5]. По результатам российского проспективного многоцентрового исследования применения антибиотиков, при лечении 66 эпизодов инфекции у 56 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) лихорадка неясной этиологии была в 51,5 % случаев, клинически доказанная инфекция – в 38 %, а микробиологически доказанная инфекция (бактериemia) – только в 10,5 % случаев [6].

В развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника происходит в кровоток. Исследование колонизации кишечника бактериями, устойчивыми к современным антибиотикам, позволяет косвенно предположить вероятного возбудителя инфекции, особенно у больных с лихорадкой неясной этиологии и гранулоцитопенией.

Цель исследования – изучение характера инфекционных осложнений и эффективности применения антимикробных препаратов у больных ОМЛ с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС в период гранулоцитопении.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с впервые диагностированным ОМЛ, поступившие на лечение в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России с 2013 по 2015 г. Больных наблюдали в течение 6 мес, что соответствовало первым 4 основ-

ным этапам ХТ, включающим 2 курса индукции и 2 курса консолидации. Рефрактерные формы ОМЛ были исключены из исследования. К рефрактерным относили случаи отсутствия полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [7], исследовали мазки со слизистой оболочки прямой кишки для выявления колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС. Исследование мазков повторяли при назначении антибиотиков или при модификации антимикробной терапии. Для бактериологического исследования мазков использовали хромогенную селективную среду CHROMagar™ESBL (CHROMagar, Франция), предназначенную для прямого выделения энтеробактерий с продукцией БЛРС. Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Продукцию БЛРС у энтеробактерий, полученных на хромогенной селективной среде CHROMagar™-ESBL, подтверждали методом «двойных дисков» согласно методическим рекомендациям МУК 4.21890–04 [8]. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *Escherichia coli* ATCC®25922 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603.

При достижении температуры 38 °С и более забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в коммерческие флаконы (Becton Dickinson, США) перед назначением антибиотиков. При мукозите III–IV степени выполняли мазок со слизистой оболочки ротоглотки. Компьютерную томографию легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры более 38 °С в течение 3–4 сут. При пневмонии проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа на бактерии и грибы.

При температуре > 38 °С или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики для 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований. Если микробиологические и инструментальные исследования оказывались неинформативными при фебрильной нейтропении, проводили замену антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем) вне зависимости от наличия или отсутствия колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. Лечение антибиотиками считали эффективным при наличии нормальной температуры тела, регрессии клинических симптомов и очагов инфекции. Применение антибиотиков считали неэффективным в случаях сохранения симптомов инфекции или летального исхода.

Для проведения исследования была создана база данных, все анализируемые параметры вносили в эту

базу с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 . При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод отношения шансов (ОШ, odds ratio). Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 66 больных ОМЛ (28 мужчин, 38 женщин) в возрасте от 17 до 64 лет (табл. 1). Большинство больных (89 %) были переведены из других стационаров и при поступлении в наш центр находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 65 % больных, тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, инфекция мягких тканей) – у 38 %. При первом поступлении в наш центр у 18 (27 %) больных выявили колонизацию энтеробактериями с продукцией БЛРС, в число которых вошли *E. coli* ($n = 13$), *K. pneumoniae* ($n = 4$) и *Enterobacter cloacae* ($n = 1$). Исходные параметры были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Таблица 1. Характеристика больных острым миелоидным лейкозом при поступлении в Гематологический научный центр

Показатель	Абс.	%
Общее число больных	66	
Возраст (диапазон), лет	39 (17–64)	
Перевод из другого стационара	58	89
Госпитализация в ОРИТ при поступлении в ГНЦ	6	9
Тяжесть состояния больных по шкале ECOG 3–4 балла	43	65
Гиперлейкоцитоз (лейкоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$)	22	33
Клинически доказанные инфекции:	25	38
пневмония	14	21
инфекция мягких тканей	11	17
Колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС	18	27

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ГНЦ – Гематологический научный центр.

За период исследования больным было проведено 208 курсов ХТ, включая 94 курса индукции и 114 курсов консолидации. На этапе индукции преобладали курсы ХТ по программе «7 + 3» (89 %); на этапе консолидации – «7 + 3» (74 %) и высокие дозы цитарабина (17 %). Инфекционные осложнения регистрировали в 193 (93 %) курсах ХТ. При назначении антибиотиков

колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена в 68 (35 %) из 193 эпизодов инфекции, из них в 10 – в сочетании с неферментирующими бактериями и в 20 – с неферментирующими грамотрицательными бактериями. В остальных 105 (54 %) эпизодах инфекции отсутствовала колонизация слизистой оболочки кишечника грамотрицательными полирезистентными бактериями. Среди 76 штаммов энтеробактерий с продукцией БЛРС были 53 (70 %) изолята *E. coli*, 18 (24 %) – *K. pneumoniae*, 3 (4 %) – *E. cloacae* и 2 (3 %) – *C. freundii*.

В дальнейшем в соответствии с поставленной целью нами было проведено изучение характера инфекционных осложнений и эффективности применения антимикробных препаратов в 173 эпизодах инфекции у больных ОМЛ с колонизацией ($n = 68$) и без колонизации ($n = 105$) слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

В табл. 2 представлена характеристика эпизодов инфекции и применения антимикробных препаратов у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС перед назначением антибиотиков. Частота регистрации гранулоцитопении и ее длительность, как и необходимость перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были сопоставимы в обеих группах. Показания к назначению антибиотиков по поводу лихорадки неясной этиологии, клинически доказанной инфекции и бактериемии были аналогичны у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями. При бактериемии были выявлены отличия по распределению микроорганизмов. Так, энтеробактерии с продукцией БЛРС выделены только из гемокультуры больных, имевших колонизацию слизистой оболочки кишечника идентичными по виду продуцентами БЛРС. Частота бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, у больных с колонизацией этими микроорганизмами составила 7,5 % (5 из 68 случаев), и не было случаев бактериемии, вызванной продуцентами БЛРС, у больных без колонизации этими бактериями (0 из 105 случаев; $p = 0,009$). Микроорганизмы без продукции БЛРС чаще выделяли из гемокультуры больных без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями, чем с колонизацией этими бактериями (15 против 7,5 %; ОШ 2,3; $p = 0,15$).

Эффективность антибиотиков для 1-го этапа у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями была сопоставимой и составила 38 и 44 % соответственно. Необходимость замены антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы возникла в 100 (58 %) из 173 эпизодов инфекции с одинаковой частотой у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями, продуцирующими БЛРС (62 и 55 %). Период между дебютом инфекции и назначением карбапенемов составил 4 (1–19) дня. У 18 % больных карбапенемы были назначены в пер-

вые 2 сут от дебюта инфекции. Временные параметры назначения карбапенемов и их эффективность были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС. При бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС ($n = 5$), антибиотики для 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам и пиперациллин/тазобактам) были неэффективны и излечение было достигнуто при замене их на карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем). Смена на карбапенемы была выполнена через 1–3 дня (медиана 1 день) неэффективного применения антибиотиков для 1-го этапа. Медиана продолжительности применения антибиотиков суммарно и карбапенемов отдельно была сопоставимой у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями (14 против 13 дней, 10 против 10 дней соответственно). Антибиотики были отменены в период гранулоцитопении в 53 (31 %) из 173 эпизодов инфекции с сопоставимой частотой у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС (25 против 34 %). Возобновление приема антибиотиков потребовалось в 19 (36 %) из 53 эпизодов инфекции. Длительность применения антибиотиков при первом эпизоде инфекции и при повторном назначении в случаях их отмены в период гранулоцитопении была аналогичной у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС. Можно отметить, что колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС не оказала влияния на характер применения антимикробных препаратов у больных ОМЛ.

В этой связи нами был проведен анализ применения антибиотиков в 173 эпизодах инфекции в зависимости от показаний к их назначению: при лихорадке неясной этиологии ($n = 67$) в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией ($n = 106$) (табл. 3). При лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией эффективность антибиотиков для 1-го этапа была выше (63 против 28 %; $p < 0,0001$); необходимость в назначении карбапенемов была значимо реже (36 против 72 %; $p < 0,0001$); длительность применения всех антибиотиков и отдельно карбапенемов была короче (10 против 16 дней, $p < 0,0001$; 7 против 10 дней, $p < 0,0001$). Эффективность карбапенемов в режиме монотерапии была сопоставима в обеих группах больных (58 и 41 %), в то время как в сочетании с другими препаратами была статистически значимо выше у больных с клинически и микробиологически доказанной инфекцией, чем у больных с лихорадкой неясной этиологии (58 против 29 %; $p = 0,02$).

За период наблюдения (6 мес) умерли 5 (8 %) из 66 больных. Инфекционные осложнения были причиной смерти у 2 (3 %) больных (летальный исход на 9-й и 15-й дни от дебюта инфекции), нарушение мозгового кровообращения — у 3. Не было случаев летального исхода у больных с колонизацией БЛРС-положительными бактериями.

Таблица 2. Применение антибиотиков у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС)

Показатель	Колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС перед назначением антибиотиков	
	Да	Нет
Эпизоды инфекции на этапах химиотерапии, n : индукция, n (%) консолидация, n (%)	68 26 (38) 42 (62)	105 57 (54) 48 (46)
Гранулоцитопения, n (%)	68 (100)	101 (96)
Длительность гранулоцитопении, дни	15 (3–55)	18 (1–46)
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%)	7 (11)	19 (18)
Показания к назначению антибиотиков, n (%): лихорадка неясной этиологии клинически доказанная инфекция бактериемия энтеробактерии с продукцией БЛРС другие бактерии	29 (42,5) 29 (42,5) 10 (15) 5 (7,5)* 5 (7,5)	38 (36) 51 (49) 16 (15) 0* 16 (15)
Эффективность антибиотиков для 1-го этапа, n (%) в режиме монотерапии в сочетании с другими препаратами	26 (38) 16 (23) 10 (15)	46 (44) 28 (27) 18 (17)
Назначение карбапенемов, n (%)	42 (62)	58 (55)
Период между дебютом инфекции и назначением карбапенемов, n (разброс): ≤ 2 сут, n (%) > 2 сут, n (%)	4 (1–13) 16 (38) 26 (62)	4 (1–19) 16 (28) 42 (72)
Эффективность карбапенемов, n (%): в режиме монотерапии в сочетании с другими препаратами	42 (100) 15 (36) 27 (64)	54 (93) 30 (52) 24 (41)
Отмена антибиотиков в период гранулоцитопении, n (%)	17 (25)	36 (34)
Возврат антибиотиков в случае их отмены в период гранулоцитопении, n (%)	8 (47)	11 (31)
Длительность применения антибиотиков при первом эпизоде инфекции, дни	12 (3–61)	11 (3–57)
Длительность применения антибиотиков при повторном назначении, дни	11 (5–22)	10 (2–23)
Общая длительность применения антибиотиков, дни	14 (3–61)	13 (3–57)
Длительность применения карбапенемов, дни	10 (2–58)	10 (1–40)
Общая летальность, n :	—	5
Причины летальных исходов, n : нарушение мозгового кровообращения инфекция	—	3 2**
Период между дебютом инфекции и летальным исходом, дни	—	9 (5–15)

* $p = 0,009$; **смерть на 9-й и 15-й дни от дебюта инфекции.

Таблица 3. Применение антибиотиков в зависимости от показаний к их назначению

Показатель	Лихорадка неясной этиологии	Клинически и микробиологически доказанная инфекция	p
Число эпизодов инфекции на этапах химиотерапии	67	106	–
Эффективность антибиотиков для 1-го этапа	42 (63 %)	30 (28 %)	< 0,0001
Назначение карбапенемов	24 (36 %)	76 (72 %)	< 0,0001
Эффективность карбапенемов в режиме монотерапии	14 (58 %)	31 (41 %)	0,16
Эффективность карбапенемов в сочетании с другими препаратами	7 (29 %)	44 (58 %)	0,02
Общая длительность применения антибиотиков, дни	10 (3–28)	16 (3–61)	< 0,0001
Длительность применения карбапенемов, дни	7 (1–18)	10 (3–58)	< 0,0001

Обсуждение

В настоящее время вновь отмечается тенденция к увеличению доли инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, у больных гемобластомами. Среди возбудителей инфекций ведущими являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.). Увеличение процента грамотрицательных бактерий в этиологии инфекционных осложнений объясняют возрастанием доли микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности у энтеробактерий является продукция БЛРС – ферментов, ответственных за гидролиз таких β-лактамовых антибиотиков, как цефалоспорины III–IV поколения, которые длительное время составляли основу лечения грамотрицательных инфекций. Инфекции, вызванные энтеробактериями с продукцией БЛРС, характеризуются более высокими показателями летальности, и препаратами выбора в их лечении являются карбапенемы. Подтверждением этому служит ряд исследований. Так, при анализе у больных гемобластомами 62 эпизодов бактериемии, вызванной *E. coli*, было доказано, что независимыми факторами летальности были изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 14,96; $p = 0,009$), бактериемия, вызванная изолятами с продукцией БЛРС (ОШ 8,84; $p = 0,01$), и длительная гранулоцитопения (ОШ 8,1; $p = 0,02$) [9]. Причем при бактериемии, вызванной *E. coli* с продукцией БЛРС ($n = 26$), неадекватная антимикробная терапия на 1-м этапе лечения была в 31 % случаев.

Связь между неудачами в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, и применением на начальном этапе антибиотиков, неактивных в отношении этих микроорганизмов, была отмечена и другими авторами. Так, в исследовании, проведенном М. Tumbarello и соавт. [10], изучены факторы, оказывающие влияние на летальность в 186 случаях бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Статистически значимыми предикторами летального исхода явились

такие факторы, как изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 6,28; $p < 0,001$) и невыявленный первичный очаг инфекции (ОШ 2,69; $p = 0,004$). Неадекватная антимикробная терапия была проведена 89 (47,8 %) из 186 больных, и летальность в этой группе была статистически выше в сравнении с больными, кому исходно проводилась адекватная терапия (59,5 против 18,5 %; ОШ 2,38; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что самая низкая летальность была в группе больных, которым назначали карбапенемы (5,5 %; ОШ 0,14; $p = 0,01$).

Одним из основных факторов развития инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, является предшествующая колонизация слизистой оболочки кишечника этими микроорганизмами. По результатам исследования, проведенного в многопрофильном стационаре Тель-Авива (Израиль), колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 26 (10,8 %) из 241 больного при госпитализации в стационар [11]. Впоследствии бактериемия развилась у 4 (15,4 %) из 26 больных, имевших колонизацию энтеробактериями с продукцией БЛРС, и была вызвана тем же видом бактерий, и лишь у 1 (0,5 %) из 215 больных без колонизации продуцентами БЛРС. Колонизация слизистой оболочки энтеробактериями с продукцией БЛРС явилась предиктором бактериемии, вызванной этими микроорганизмами (ОШ 38,9; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены в исследованиях у гематологических больных. В работе В. J. Liss и соавт. [12], опубликованной в 2012 г., приведены данные о 513 больных гемобластомами и солидными опухолями. Микробиологическое исследование образцов кала проводили в течение 72 ч после госпитализации в стационар, и колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 90 (17,5 %) больных. В дальнейшем бактериемия, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС, развилась у 6 (6,6 %) из 90 больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-продуцирующими бактериями и только у 2 (0,5 %) из 423 больных без колонизации (ОШ 4,5).

В нашем исследовании все случаи бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (7,5 %), были у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС, и не было зарегистрировано ни одного случая бактериемии, обусловленной БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, у больных без колонизации этими бактериями ($p = 0,009$). Выделение из гемокультуры других микроорганизмов, не относящихся к продуцентам БЛРС, преобладало у больных без колонизации БЛРС продуцирующими энтеробактериями (15 против 7,5 %; ОШ 2,3; $p = 0,15$).

Повсеместное распространение резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных гемобластомами способствовало пересмотру «классической» стратегии назначения антимикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ESCIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [13], выпущенных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации антимикробной терапии в период гранулоцитопении у больных гемобластомами, которая раньше использовалась лишь у тяжелых больных в ОРИТ.

Классический эскалационный подход, хорошо известный в гематологии, подразумевает назначение на начальном этапе инфекции антибиотика (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, пиперациллин/тазобактам), активного в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, исключая тем самым назначение карбапенемов и сочетаний антимикробных препаратов на 1-м этапе лечения. Модификация антимикробной терапии (добавление или замена антибиотиков для 1-го этапа) проводится на основании клинических или микробиологических результатов исследования. При деэскалационном подходе в качестве препаратов для 1-го этапа рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, такие как карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание β -лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем можно провести деэскалацию антимикробной 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 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 полирези-

стентных микроорганизмов, у больных с колонизацией или предшествующей инфекцией такими бактериями, у больных с септическим шоком или тяжелой пневмонией (уровень доказательности ВП). Впервые в гематологии в качестве препаратов для 1-го этапа при деэскалационном подходе было рекомендовано применение карбапенемов в центрах с высокой долей инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС (уровень доказательности ВП), или у больных, колонизированных такими микроорганизмами (уровень доказательности ВП).

Частота детекции БЛРС-продуцирующих энтеробактерий из гемокультуры составляет 40–50 % [14, 15]. Вполне определенно, что количество больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС будет существенно выше. По результатам проспективного исследования, проведенного в нашем центре с апреля 2013 г. по июнь 2014 г., колонизация слизистой оболочки кишечника определялась у 26 (27 %) из 98 больных ОМЛ и лимфомами при 1-й госпитализации в наш центр, а при ХТ этот показатель достигал 80 % [16]. Явно возникают вопросы о необходимости назначения карбапенемов всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-продуцирующими бактериями, о наличии альтернативных антибиотиков в таких случаях. Известно, что широкое применение карбапенемов в клинике не лишено недостатков и приводит к селекции других полирезистентных бактерий, таких как *S. maltophilia*, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Потенциальную альтернативу карбапенемам в лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, могут составлять ингибиторзащищенные β -лактамы — пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам. По результатам российского многоцентрового исследования чувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 242 (88 %) из 275 энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры, а к цефоперазону/сульбактаму — 209 (76 %) изолятов [17]. С учетом этих данных всем больным в нашем исследовании была реализована «классическая» эскалационная стратегия применения антибиотиков.

В литературе приводятся ограниченные данные о лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, без использования карбапенемов. Альтернативные режимы включали, как правило, ингибиторзащищенные β -лактамы антибиотиков, такие как пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам. Эффективность данных препаратов напрямую зависела от локализации инфекционного процесса и чувствительности *in vitro* патогена.

Так, в ретроспективном исследовании P.J. Gavin и соавт. [18] были проанализированы 23 случая применения пиперациллина/тазобактама у больных с инфекциями, вызванными энтеробактериями с продук-

цией БЛРС. Излечение наблюдали у всех больных ($n = 6$) с инфекцией мочевыводящих путей вне зависимости от значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) пиперациллина/тазобактама. При другой локализации инфекции эффективность пиперациллина/тазобактама составила 91 %, если значения МПК антибиотика были $\leq 16,4$ мкг/мл, и снижалась до 20 % при МПК $\geq 16,4$ мкг/мл. Похожие результаты получены в другой ретроспективной работе, включавшей анализ 522 эпизодов инфекций, таких как инфекции мочевыводящих путей ($n = 287$) и кожи ($n = 60$), бактериемия ($n = 60$), пневмония ($n = 55$), перитонит ($n = 31$) и другие ($n = 29$) [19]. В качестве альтернативы карбапенемам основной доле больных назначали цефоперазон/сульбактам (около 60 %) и пиперациллин/тазобактам (около 20 %), остальным – фторхинолоны, аминогликозиды, хлорамфеникол и ко-тримоксазол. Эффективность противомикробных режимов, включавших карбапенемы и альтернативные антибиотики, была сопоставимой и составила 86 и 80 % соответственно ($p = 0,152$). Можно полагать, что высокая эффективность ингибиторзащищенных β -лактамов антибиотиков в вышеуказанных исследованиях была обусловлена преобладанием инфекции мочевыводящих путей, при которой эти препараты в очаге поражения достигают высоких концентраций, превышающих значения МПК антибиотика для энтеробактерий.

Иные результаты были получены при использовании альтернативных антибиотиков в лечении бактериемии. В ретроспективном исследовании P.D. Tamta и соавт. [20] провели анализ 213 случаев бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, где в качестве антибиотиков для 1-го этапа 48 % больных получали пиперациллин/тазобактам, а 52 % – карбапенемы. В анализ не включали больных с бактериемией, вызванной изолятами энтеробактерий, нечувствительными *in vitro* к пиперациллину/тазобактаму (МПК > 16 мкг/мл), или получавших этот антибиотик. После детекции БЛРС у возбудителей бактериемии всем больным была выполнена замена пиперациллина/тазобактама на карбапенемы. Медиана продолжительности применения пиперациллина/тазобактама составила 84 ч. Летальность у больных, получавших на 1-м этапе лечения пиперациллин/тазобактам, была выше в сравнении с больными, которым изначально назначали карбапенемы (17 против 8 %). Использование пиперациллина/тазобактама в качестве антибиотика для 1-го этапа явилось статистически значимым предиктором летальных исходов у больных с бактериемией, вызванной продуцентами БЛРС (ОШ 1,92; $p = 0,03$). Необходимо отметить, что в данном исследовании большинство больных (61 %) получали пиперациллин/тазобактам в дозе 3,375 г каждые 6 ч и только 39 % – в дозе 4,5 г каждые 6 ч. Иные результаты были получены другими исследователями при анализе 103 случаев бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, в 6 стационарах Испании [21]. На 1-м этапе

антимикробной терапии до идентификации патогена 72 больным назначали ингибиторзащищенные β -лактамовые антибиотики (37 больным – амоксициллин/клавуланат, 35 – пиперациллин/тазобактам) и 31 больной получал карбапенемы. Большинство больных (> 90 %) получали пиперациллин/тазобактам в дозе 4,5 г каждые 6 ч. После идентификации возбудителя бактериемии замена ингибиторзащищенного β -лактамового антибиотика на карбапенемы была выполнена 32 (44 %) из 72 больных. Летальность в группе больных, получавших ингибиторзащищенные β -лактамовые антибиотики и карбапенемы на 1-м этапе лечения, была сопоставимой (9,7 против 19,4 %; $p = 0,1$).

Наше исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность применения β -лактамовых антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз (пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама) на 1-м этапе лечения инфекционных осложнений у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС (38 против 44 % соответственно). У больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС получены сопоставимые результаты по замене антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы (62 против 55 %), эффективности применения карбапенемов в режиме монотерапии (36 против 52 %) и в сочетании с другими противомикробными препаратами (64 против 41 %), длительности использования антибиотиков суммарно и карбапенемов в отдельности (14 против 13 дней, 10 против 10 дней соответственно). Может быть несколько объяснений полученным результатам. Во-первых, можем полагать, что не во всех случаях инфекционный процесс был обусловлен БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку кишечника. Во-вторых, нельзя отрицать эффективность антибиотиков (цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама), используемых на 1-м этапе лечения, в отношении продуцентов БЛРС. В то же время при бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, антибиотики для 1-го этапа были неэффективны и излечение было достигнуто при назначении карбапенемов. Нами также была подтверждена необходимость назначения карбапенемов при микробиологически доказанной инфекции, вызванной продуцентами БЛРС.

Фактором, влияющим на эффективность применения антибиотиков для 1-го этапа и необходимость назначения карбапенемов, был не факт колонизации слизистой оболочки БЛРС-продуцирующими бактериями, а клинические проявления инфекции. Так, при лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически или микробиологически подтвержденной инфекцией была отмечена более высокая эффективность антибиотиков для 1-го этапа (63 против 28 %; $p < 0,0001$), реже возникала необходимость в назначении карбапенемов (36 против 72 %; $p < 0,0001$), длительность применения всех антибиотиков и карбапенемов отдельно

была короче (10 против 16 дней, $p < 0,0001$; 7 против 10 дней, $p < 0,0001$ соответственно).

Зависимость эффективности антибиотиков для 1-го этапа у больных с гемобластозами и фебрильной нейтропенией от показаний к их назначению отмечена и другими авторами. В работе С. Viscoli и соавт. [22] эффективность монотерапии пиперациллином/тазобактамом в лечении инфекций у больных гемобластозами составила 51 % (388 из 763 пациентов). Излечение было выше у больных с лихорадкой неясной этиологии (62 %), ниже – при клинически и микробиологически доказанных инфекциях (42 и 34 % соответственно). В другом исследовании использование сочетания пиперациллина/тазобактама с амикацином у больных с фебрильной нейтропенией ($n = 435$) было успешным в 51 % случаев [23]. Этот показатель при лихорадке неясной этиологии составил 56 %, при клинически доказанной инфекции – 54 %, а при микробиологически доказанной инфекции – только 39 %. В работе А. Аюниоглу и соавт. [24] выполнено сравнение эффективности пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама в лечении 200 эпизодов инфекций в период гранулоцитопении у 157 больных гемобластозами. Показаниями к назначению антибиотиков в 32 % случаев была лихорадка неясной этиологии, в 23,5 % – клинически доказанная инфекция, в 44,5 % – микробиологически доказанная инфекция. Эффективность пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама была сопоставима (41 и 61 %; $p = 0,247$). Статистически значимыми факторами неэффективной антимикробной терапии были отсутствие ремиссии основного заболевания ($p = 0,001$), число нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$), длительность гранулоцитопении ≥ 7 дней ($p = 0,002$), наличие микробиологически доказанной инфекции ($p = 0,001$).

В нашем исследовании у всех больных с фебрильной нейтропенией был использован эскалационный подход к назначению антимикробных препаратов, однако замена на карбапенемы была выполнена в 100 (58 %) из 173 эпизодов инфекции с медианой в 4 дня от назначения антибиотиков для 1-го этапа, причем у 18 % больных – в течение первых 2 сут. Общая летальность в течение 6 мес у пациентов с *de novo* ОМЛ составила 8 %, причем летальные исходы по причине инфекционных осложнений были у 3 % (2 из 66) больных, что подтверждает адекватность антимикробной терапии как на 1-м, так и на последующих этапах лечения инфекций.

Таким образом, при фебрильной нейтропении у больных с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС не было выявлено отличий в эффективности антибиотиков для 1-го этапа и карбапенемов, частоте

назначения карбапенемов, длительности применения антибиотиков в целом и карбапенемов отдельно. Отличия в применении антимикробных препаратов были выявлены в зависимости от показаний к их назначению. При лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией была доказана более высокая эффективность антибиотиков для 1-го этапа и карбапенемов в режиме монотерапии, отмечено сокращение длительности применения антибиотиков. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС явилась предиктором бактериемии, вызванной подобными микроорганизмами. Бактериемии, обусловленные БЛРС-продуцирующими бактериями, были только у больных, имевших колонизацию этими бактериями. Число таких случаев было невелико, но излечение было достигнуто при использовании карбапенемов.

Заключение

В заключение следует отметить, что на начальном этапе лечения инфекций у больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией слизистой оболочки энтеробактериями с продукцией БЛРС может быть использован эскалационный подход к применению антибиотиков, включающий назначение пиперациллина/тазобактама или цефоперазона/сульбактама с последующей заменой, при необходимости, на карбапенем с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем). Назначение карбапенемов в качестве антибиотиков для 1-го этапа обосновано у больных с микробиологически доказанной инфекцией, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Сбор и обработка данных: В.А. Охмат, Г.А. Клясова, А.Г. Коробова.

Предоставление материалов исследования: Г.А. Клясова, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Федорова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко.

Анализ и интерпретация данных: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Подготовка рукописи: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Окончательное одобрение рукописи: Г.А. Клясова, В.Г. Савченко.

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

1. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C. et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2013;68(4):321–31. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
2. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Klyasova G.A. Infections at hemoblastoses and depressions of hematogenesis: clinic, diagnostics and treatment [Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine]. Moscow, 2009. (In Russ.)].
3. Gudiol C., Tubau F., Calatayud L. et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: Risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(3):657–63. DOI: 10.1093/jac/dkq494.
4. Tumbarello M., Spanu T., Di Bidino R. et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4085–91. DOI: 10.1128/AAC.00143-10.
5. Rolston K.V.I., Raad I., Whimby E. et al. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: J.A. Klustersky, ed. *Febrile Neutropenia*. Berlin: Springer, 1997. Pp. 53–6. DOI: 10.1007/978-3-642-60443-0.
6. Клясова Г.А., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. *Терапевтический архив* 1998;70(7):15–21. [Klyasova G.A., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. et al. Empirical antibiotic therapy in patients with acute leukemia: results of a multicenter trial. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 1998;70(7):15–21. (In Russ.)].
7. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.21890–04). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2004;6(4):306–59. [Guidelines for susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2004;6(4):306–59. (In Russ.)].
9. Treccarichi E.M., Tumbarello M., Spanu T. et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluorquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009;58(4):299–307. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.002.
10. Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1987–94. DOI: 10.1128/AAC.01509-06.
11. Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S. et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42(7):925–4. DOI: 10.1086/500936.
12. Liss B.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40(6):613–9. DOI: 10.1007/s15010-012-0269-y.
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. 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 immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.)].
15. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Этиологическая структура бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014;13(3):49–56. [Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A. et al. Etiological structure of bacteremias in children with oncohematological diseases and bone marrow failure syndromes in a “university type” multi-profile hospital. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics* 2014;13(3):49–56. (In Russ.)].
16. Клясова Г.А., Коробова А.Г., Фролова И.Н. и др. Детекция энтеробактерий с продукцией β -лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1):25–32. [Klyasova G.A.,
17. Korobova A.G., Frolova I.N. et al. Detection of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) among patients with acute myeloid leukemia and lymphoma upon admission to hospital. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1):25–32. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32.
18. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases. Ed. by V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 829–53. (In Russ.)].
19. Trivedi M., Patel V., Soman R. et al. The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials. *J Assoc Physicians India* 2012;60(8):28–30.
20. Tamma P.D., Han J.H., Rock C. et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319–25. DOI: 10.1093/cid/civ003.
21. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Retamar P. et al. The extended-spectrum beta-lactamases-red Espanola de investigacion en patologia infecciosa/grupo de estudio de infeccion hospitalaria group. Beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54(2):167–74. DOI: 10.1093/cid/cir790.
22. Viscoli C., Cometta A., Kern W.V. et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212–6. DOI:10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x.
23. Sanz M.A., Lopez J., Lahuerta J.J. et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(1):79–88. DOI: 10.1093/jac/dkf087.
24. Aynioglu A., Mutlu B., Hacihanefioglu A. A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(2):69–75.

Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных

В. Н. Чеботкевич, С. С. Бессмельцев, Е. Е. Киселева,
Н. П. Стижак, Е. И. Кайтанджан, В. В. Бурyleв

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

Контакты: Виталий Николаевич Чеботкевич vitnikcheb@mail.ru

Введение. Инфекции кровотока являются опасными для жизни осложнениями у пациентов с гемобластами.

Цель работы — изучение клинико-микробиологической характеристики бактериемий и фунгемий у иммуносупрессированных онкогематологических больных, а также уточнение роли герпес-вирусных инфекций в их развитии.

Материалы и методы. Изучено 438 штаммов бактерий, выделенных из крови 360 больных различными формами гемобластозов за период 1991–2013 гг. Бактериологические анализы проводили по единой методике в течение всего периода исследования, в соответствии с действующей нормативной документацией. Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса (вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа) использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени. Представлены результаты обследования 64 онкогематологических больных с инфекционными осложнениями, с выявленными эпизодами бактериальных и грибковых инфекций кровотока. Все пациенты получили эмпирическую противoinфекционную терапию с последующей коррекцией на основании результатов бактериологических, вирусологических и микологических анализов.

Результаты и обсуждение. В общей сложности грамположительные микробы выявлены в 69,2 % гемокультур, грамотрицательные — в 30,8 %. Среди грамположительных бактерий наиболее частыми патогенами были коагулазонегативные стафилококки и золотистый стафилококк (58,8 %), среди грамотрицательных — кишечная палочка (13,0 %). Показано, что развитие бактериемии у больных достоверно чаще возникает на фоне обнаружения геномов ЦМВ и ВЭБ в крови.

Заключение. Обоснована необходимость постоянного мониторинга возбудителей инфекций у онкогематологических больных при назначении эмпирической и этиотропной терапии. Развитие сепсиса достоверно чаще происходит на фоне обнаружения геномов вирусов группы герпеса в крови и присоединения грибковых инфекций, что увеличивает тяжесть течения основного заболевания.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, сепсис, бактериемия, гемобласты

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67

Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in hematological cancer patients

V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmel'tsev, E.E. Kiseleva, N.P. Stizhak, E.I. Kaytandzhan, V.V. Burylev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg, 191024, Russia

Introduction. Bloodstream infections (BSI) are life-threatening illness for immunocompromised patients with hematological malignancies. **The aim** of the study was to compare epidemiology, causative pathogens and outcome of hospital-acquired BSI and clarifying the role of herpes group of viruses in their development.

Materials and methods. During the period 1991–2013 438 bacterial strains obtained from 360 patients (pts) with hematological malignancies were studied. All blood cultures were incubated in the continuous monitoring system for 7 days before discard. The real-time PCR was used for human herpesviruses DNA detection: Herpes simplex viruses types 1 and 2 (HSV 1, 2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) and Herpesvirus 6 (HHV-6). In this study 64 hematological cancer patients with infectious complications who fulfilled criteria of systemic inflammatory response syndrome with positive peripheral blood cultures were investigated. All pts received empirical anti-infectious therapy with subsequent correction based on the bacteriological, virological and mycological analyses.

Results and discussion. A total Gram-positive (G+) accounted for 69.2 % of BSI, Gram-negative (G–) for 30.8 %. Among G+ BSI Coagulase Negative Staphylococci and Staphylococcus aureus were the most frequent pathogens (58.8 %), among G– BSI Escherichia coli (13.0 %) was predominant. It is shown that the development of bacteremia were significantly more frequently occurs in the case of cytomegalovirus and the Epstein–Barr virus detection.

Conclusion. Further epidemiological surveillance is warranted in order emerging resistant strains and related mortality. Reactivation of CMV and EBV is significantly associated with higher incidence of bacterial BSI.

Key words: infectious complications, sepsis, bacteremia, hemoblastosis

Введение

Использование современных стратегий лечения больных гемобластозами, таких как высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, широкое применение новых лекарственных препаратов, обладающих целенаправленным воздействием на опухолевые клетки, привело к значительному увеличению частоты полных ремиссий и повышению общей выживаемости больных. При этом применение современных методов лечения сопряжено с возникновением побочных эффектов, в частности гранулоцитопении, нарушением клеточного и гуморального иммунитета и поражением барьерных тканей, практически всегда повышенным риском развития инфекционных осложнений, важнейшими из которых являются инфекции кровотока, приводящие к развитию сепсиса. В последние десятилетия спектр микроорганизмов-возбудителей инфекций кровотока периодически изменялся. В 90-х годах прошлого века преобладали грамположительные микроорганизмы, частота выявления которых доходила до 70 % [1]. Однако в последние годы отмечена тенденция к повышению частоты выявления грамотрицательных бактерий. Недостаточно изучена роль вирусов, в частности вирусов группы герпеса, в развитии инфекций кровотока [2].

По современным представлениям сепсис определяют как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы: бактериальную, грибковую, паразитарную и вирусную. Критерии диагностики сепсиса, впервые принятые в 1992 г. [3], хорошо известны и используются как зарубежными, так и отечественными исследователями [4]. В соответствии с этими критериями сепсис — синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию.

В работе была поставлена **цель** изучить клинико-микробиологическую характеристику бактериемий и фунгемий у иммуносупрессированных онкогематологических больных, а также уточнить роль герпесвирусных инфекций в их развитии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты бактериологического исследования 5112 посевов крови больных с различными онкогематологическими заболеваниями (острые и хронические лейкозы, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, миелодиспластический синдром и др.) с постцитостатической нейтропенией и лихорадкой, находившихся на лечении в гематологическом отделении ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» в период с 1991 по 2013 г. Забор крови для проведения бактериологического исследования выполнялся до начала противомикробного лечения. У большинства больных образцы крови для бактериологического исследования

забирали 2–3 и более раз за период нахождения на стационарном лечении. Всего было изучено 438 штаммов микроорганизмов, полученных из гемокультур 360 больных. Для анализа этиологической структуры регистрировали первый бактериальный штамм, выделенный из гемокультуры. Данные о пациентах были собраны в результате анализа записей в рабочем журнале, где фиксировались все положительные гемокультуры и другие микробиологические исследования.

Бактериологические анализы проводили по единой методике в течение всего периода исследования, в соответствии с действующей нормативной документацией [5]. Определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом [6]. Для определения минимальной ингибирующей концентрации использовали Е-тест. Исследование проводили с использованием набора фирмы АВ Biodisk (Швеция) [7]. Идентификацию культур микромицетов проводили по их морфобиологическим свойствам. Оценивали характер роста культуры гриба на агаровых (с использованием хром-агара) и жидких средах. Так как чаще всего обнаруживали дрожжеподобные грибы, определяли ферментативную активность и филаментацию [8]. Для определения галактоманна в сыворотке крови использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс $> 0,5$.

Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применяли наборы производства ООО «ИнтерЛабСервис». Заявленная аналитическая чувствительность тест-систем для выявления ВПГ-1, 2 составляла $5,0 \times 10^2 - 1,0 \times 10^3$ ГЭ/мл. Для ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6 — 5 копий ДНК на 10^5 клеток крови. Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителя. Для изучения роли вирусов в развитии бактериемий были выделены 2 группы больных с различными формами гемобластозов с постцитостатической нейтропенией и лихорадкой: в 1-ю группу вошли пациенты, у которых бактерии в крови выявлены не были; 2-ю группу составили больные с подтвержденными бактериальными инфекциями кровотока. В обеих группах проведено сравнительное исследование частоты выявления вирусов группы герпеса в крови.

Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических и лабораторных исследований. В период нейтропении IV степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9$ /л) инфекционные осложнения устанавливали на основании однократного повышения температуры тела более

38,0 °С или повторного повышения более 38,5 °С в течение 24 ч, не объясняемых течением основного заболевания и проводимой терапией.

Синдром системной воспалительной реакции диагностировали при регистрации по крайней мере 2 из 4 указанных ниже клинико-лабораторных признаков [4]:

- температура тела > 38 °С или < 36 °С;
- частота сердечных сокращений > 90/мин;
- частота дыхания > 20/мин или гипервентиляция (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.);
- лейкоциты крови > 12 × 10⁹/л или < 4 × 10⁹/л, или незрелых форм > 10 %.

Диагностика сепсиса основывалась на клинических данных и подтверждалась выявлением культуры возбудителя в крови и других биосубстратах.

При выявлении инфекционных осложнений немедленно начинали антибактериальную терапию. Выбор первого препарата, как правило, осуществляли эмпирически в зависимости от клинической и эпидемиологической ситуации, в соответствии с общепринятой методикой, в среднетерапевтических дозах [9]. После получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам проводили коррекцию антибиотикотерапии.

Для изучения частоты клинических проявлений и исходов бактериальных инфекций кровотока, а также выявления роли вирусов группы герпеса в их развитии обследовали 64 пациента с различными онкогематологическими заболеваниями с выявленными эпизодами обнаружения патогенов в крови (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Клинический диагноз	Число больных, n	Мужчины	Женщины	Средний возраст, лет
ММ	6	3	3	58,0 (44–79)
ОЛЛ	8	3	5	34,0 (19–65)
ОМЛ	27	11	16	52,4 (22–74)
ХЛЛ	8	7	1	55,8 (46–72)
ХМЛ	5	4	1	44,8 (42–66)
НХЛ	8	7	1	44,9 (18–71)
МДС	2	1	1	61,5 (56–67)
Всего	64	36	28	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ММ – множественная миелома; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХМЛ – хронический миелолейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; НХЛ – неходжкинские лимфомы.

Диагноз подтверждали результатами исследования периферической крови, пунктата костного мозга, трепанобиоптата подвздошной кости, цитогенетических, молекулярно-биологических, биохимических и имму-

нологических показателей крови и костного мозга. Все пациенты получали специфическую противоопухолевую терапию соответственно основному заболеванию. У 5 больных острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) был диагностирован впервые, они находились на этапе индукции (получили 1–2 цикла лечения). Трем больным осуществлялся этап интенсификации/консолидации (1–2 цикла высокодозной химиотерапии) и 2 получали поддерживающую терапию в течение 1 года. У остальных 17 установлен рецидив либо химиорезистентность. Среди больных острым лимфобластным лейкозом 3 пациента находились на этапе индукционной терапии, 2 – интенсификации/консолидации, остальные получали лечение в связи с рецидивом/химиорезистентностью. Два пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 3 с неходжкинской лимфомой обследованы на этапе индукционной терапии (1–4 цикла), 1 больной неходжкинской лимфомой – на этапе консолидации. У 1 больного ХЛЛ была установлена трансформация в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, что послужило основанием для смены химиотерапии. Остальные получали лечение в связи с рецидивом/химиорезистентностью. Среди больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) у 2 выявлен бластный криз, у остальных – хроническая фаза. Все больные множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом находились на лечении в связи с прогрессированием заболевания.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты

Грампринадлежность и видовой состав микроорганизмов, выделенных из крови при инфекциях кровотока у больных гемобластомами, наблюдавшихся в период 1991–2013 гг., представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, обнаружено преобладание грамположительных микробов над грамотрицательными (69,2 % против 30,8 %). Однако тщательный анализ частоты выделенных микроорганизмов показал, что в отдельные годы (1993, 2004 и 2005 гг.) число грамотрицательных бактерий превышало число грамположительных. В период 2002–2013 гг. частота выявления грамотрицательных бактерий увеличилась с 23,1 до 40,2 % ($p < 0,05$).

Среди грамположительных микробов преобладали коагулазонегативные стафилококки (КНС), а среди них – *Staphylococcus epidermidis* и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), среди грамотрицательных – представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Escherichia coli*. Количество бактерий *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. достоверно снизилось во 2-м исследуемом десятилетии.

Как указывалось выше, для уточнения роли вирусов группы герпеса в развитии бактериемий у больных гемобластомами выделены 2 группы пациентов

(табл. 3). В обеих группах проведено сравнительное исследование частоты выявления вирусов группы герпеса в крови.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из кровотока онкогематологических больных

Микроорганизм	Количество	
	абс.	%
Грамотрицательные бактерии	135	30,8
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> В том числе:	108	24,6
<i>Escherichia coli</i>	57	13,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	1,4
<i>Salmonella</i> spp.	5	1,1
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,4
Иные	38	8,7
Грамотрицательные неферментирующие бактерии В том числе:	27	6,2
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	3,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	8	1,9
<i>Alcaligenes</i> spp.	1	0,2
Иные	5	1,1
Грамположительные бактерии В том числе:	303	69,2
стафилококки коагулазонегативные	211	48,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	10,6
<i>Enterococcus</i> spp.	12	2,7
<i>Streptococcus viridans</i>	8	1,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0,9
<i>Corynebacterium</i> spp.	22	5,0
Всего	438	100

Таблица 3. Частота выявления геномов герпес-вирусов у больных гемобластомами

Группа обследованных	Выявленный геном, абс. (%)			
	ЦМВ	ВПГ-1, 2	ВГЧ-6	ВЭБ
1-я, n = 437	21 (4,8)	13 (3,0)	48 (11,0)	109 (24,9)
2-я, n = 21	8 (38,1)	1 (4,8)	2 (9,5)	12 (51,1)
p	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; ВПГ-1, 2 – вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр.

Установлено достоверное повышение частоты выявления генома ВЭБ и ЦМВ в крови больных 2-й группы (с бактериемией) по сравнению с больными 1-й группы. Как видно из табл. 2, из грамположительных микробов наиболее часто высеивали КНС. Причем у 39 % больных КНС бактериемия развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций (геном ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ и в 1 случае – ВГЧ-6 и ВЭБ одновременно). У 1 пациента мы наблюдали энтерококковую бактериемию на фоне смешанной ЦМВ-ВЭБ-инфекции.

Далее были проанализированы особенности течения инфекционного процесса, вызванного грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, у пациентов с резистентными/рецидивирующими формами гемобластозов, получивших несколько линий химиотерапии и высокодозные режимы. Сюда также вошли 2 больных ХМЛ в фазе бластного криза и больной ХЛЛ с трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В табл. 4 представлена характеристика больных с инфекциями кровотока, вызванными грамотрицательными бактериями. Как видно из таблицы, это больные острыми и хроническими лейкозами, неходжкинскими лимфомами, 1 пациент с ХЛЛ с трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Они получали различные программы химиотерапии. Больные жаловались на одышку и сердцебиение. В периферической крови обнаружена лейкопения и нейтропения IV степени.

В кровотоке, как видно из табл. 4, из грамотрицательных бактерий наиболее часто обнаруживали *E. coli* (9 эпизодов). Из указанного числа эпизодов у 1 пациента выявлено развитие сепсиса на фоне ВЭБ-инфекции, у 1 – на фоне ЦМВ-инфекции. Другие энтеробактерии выявлялись реже (*Pseudomonas aeruginosa* – 1 случай на фоне ВЭБ, ВПГ-1, 2 и ВГЧ-6). В 2 эпизодах в крови была обнаружена *Moraxella catarrhalis*. В обоих случаях инфекция развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций. В одном – на фоне ЦМВ-инфекции, причем одновременно с *Moraxella catarrhalis* из крови была высеяна *Candida albicans*. Во втором случае *Moraxella catarrhalis* периодически высеивалась из крови в течение 4 мес на фоне одновременного обнаружения геномов ЦМВ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6 и ВЭБ.

Таким образом, у всех больных наблюдалась картина синдрома системной воспалительной реакции с грамотрицательным сепсисом. В таких случаях важным представляется обнаружение первичного очага инфекции, для чего были взяты анализы мочи, определены биохимические показатели, выполнены рентгенография органов грудной клетки и пазух носа, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография. У 9 (64 %) больных первичный очаг был обнаружен. Во всех случаях первичный очаг локализовался в легких, чаще всего выявлялась пневмония с характерной клинической симптоматикой. Однако в 2 случаях дополнительно были найдены изменения в анализе мочи, в 1 – увеличение общего билирубина за счет непрямой фракции и активности аланинаминотрансферазы, обострение хронического холецистита, в 2 – поражение кожи и мягких тканей (фурункулез, уплотнение с покраснением), в 2 – синуситы и в 1 – нарушения в работе желудочно-кишечного тракта (жидкий стул). В то же время у 5 (36 %) больных источник инфекции выявить не удалось. Учитывая тяжесть состояния больных, обусловленную септическим процессом, стартовая антибактериальная тера-

Таблица 4. Характеристика пациентов с инфекциями кровотока, вызванными грамотрицательными бактериями

№	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Курс химиотерапии	Бактериальная инфекция	Вирусная инфекция	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	ССВР	Сепсис	Первичный очаг	Мульти-зит	Исход
1	55	М	ХЛЛ с трансформацией в ДКБЛ	ФС, FCR, RНОР	<i>E. coli</i>	ВЭБ	Фортум, ципрофлоксацин	Цефепим, меропенем	+	+ СШ	Не выявлен	-	Летальный
2	24	Ж	ОЛЛт(9/22)	Дазатиниб, FLAG+	<i>E. coli</i>	ЦМВ	Ципрофлоксацин, биसेптол, максипим	Меронем, метронидазол	+	+	Не выявлен	+	Летальный
3	53	М	ХЛЛ	ФС, FCR	<i>E. coli</i>	-	Медаксон, биसेптол	Медаксон, биसेптол	+	+	Не выявлен	-	Летальный
4	22	М	ОМЛ	7 + 3, 7 + 3	<i>E. coli</i>	-	Медаксон, амикацин, метрогил	Мелоцеф, меронем	+	+ СШ	Не выявлен	+	Летальный
5	65	Ж	ОМЛ	5 + 2, децитабин	<i>E. coli</i>	-	Цефепим	Цефепим, левофлоксацин	+	+	Не выявлен	-	Летальный
6	50	Ж	ОЛЛ	ТТСК, МОАД, VRP-prolong	<i>E. coli</i>	-	Ципрофлоксацин, бактисубтил	Цефепим, левофлоксацин	+	+ СШ	Леткие, почки, желчные пути	-	Летальный
7	67	М	МДС	Малые дозы цитозара, децитабин	<i>E. coli</i>	-	Левофлоксацин	Цефепим, левофлоксацин	+	+	Леткие, кожа и мягкие ткани, почки, рото-глотка и синусы	-	Летальный
8	37	Ж	ОМЛ	7 + 3, 7 + 3	<i>E. coli</i>	-	Тиенам	Тиенам, амикацин	+	+	Леткие	-	Летальный
9	48	М	ОМЛ	5 + 2, децитабин	<i>E. coli</i>	-	Ципрофлоксацин, мелоцеф, нетромисин	Тиенам, амикацин	+	+ СШ	Леткие	-	Летальный
10	57	М	ХМЛ, бластный криз	Дазатиниб, 5 + 2	<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	Мелоцеф, метронидазол, зивокс	Амоксилав, меронем, левофлоксацин	+	+	Леткие печень, желчные пути	+	Летальный
11	51	М	ОМЛ	7 + 3, 5 + 2	<i>Enterobacter spp.</i>	-	Тиенам, метронидазол, цефтриаксон	Тиенам, максипим	+	+	Леткие	-	Летальный
12	58	Ж	ОМЛ	7 + 3, 5 + 2 Высокие дозы цитарабина	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6	Максипим, цефтриаксон, цефепим, метронидазол	Тиенам, кларитромицин, цефтриаксон	+	+	Леткие	-	Летальный
13	56	М	НХЛ	R-CHOP	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ЦМВ, <i>Candida alb.</i>	Меронем, метронидазол, зивокс	Цефтриаксон, хлорамфеникол	+	+	Леткие, кожа и мягкие ткани	-	Летальный
14	72	М	ХЛЛ	FCD, FCR	<i>Pseudomonas</i>	ВЭБ, ВГЧ-1, 2, ВГЧ-6	Фортум, нетромисин, метронидазол	Фортум, нетромисин	+	+	Леткие	-	Летальный

Примечание. ССВР – синдром системной воспалительной реакции; ДКБЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; СШ – септический шок; ТТСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОАД – метотрексат + винкристин-L-аспарагиназа + дексаметазон.

пия, за исключением 2 случаев, включала 2 антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го, 4-го поколений, аминогликозиды, фторхинолоны), зачастую вместе с метронидазолом. После получения результатов определения чувствительности к антибиотикам (через 48–72 ч) осуществлялась коррекция антибактериальной терапии, в крайне тяжелых случаях использовали карбапенемы. В контролируемых клинических исследованиях доказана высокая эффективность карбапенемов в монотерапии, однако мы использовали их в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Неотъемлемой частью лечения была иммунокорректирующая терапия с помощью препаратов иммуноглобулинов (пентаглобин, октагам). При выявлении геномов герпес-вирусов (ВЭБ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6 и ЦМВ) лечение дополняли противовирусными препаратами. При герпес-вирусной инфекции применяли ацикловир или валацикловир, при ЦМВ – ганцикловир.

Несмотря на использование самых действенных антибиотиков, у 4 больных с грамотрицательным сепсисом (*E. coli*) наблюдался септический шок (в 1 случае – на фоне ВЭБ-инфекции) с полиорганной недостаточностью. Двое больных скончались при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. В целом летальность при грамотрицательном сепсисе составила 57 % (8 больных). В 4 случаях зарегистрирована устойчивость штаммов *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis* к цефалоспорином III и IV поколений, фторхинолонам, в 4 – к карбапенемам (имипенем, меропенем, дорипенем).

При выявлении КНС для правильной интерпретации результатов микробиологического исследования рекомендуют многократный посев крови (по крайней мере 2 раза в течение суток при каждом эпизоде лихорадки). Если рост такого микроорганизма получен не менее чем в 2 образцах крови в течение суток, вероятность того, что он может быть возбудителем из очага инфекции, возрастает. Однако эта рекомендация далеко не всегда может быть осуществлена на практике из-за необходимости забора большого объема крови. Кроме того, значительно удлиняются сроки исследования. Другая рекомендация учитывает сроки появления роста бактериальной культуры. Если рост микробов получен после длительной инкубации (> 3–5 дней), то наиболее вероятно, что это следствие контаминации [19]. Если наряду с КНС был высеян другой микроорганизм, удовлетворяющий критериям оценки клинической значимости, то его и следует считать источником инфекции.

Исходя из этих критериев и учитывая клинические данные, вероятная роль КНС в развитии синдрома системной воспалительной реакции была установлена нами у 11 пациентов с различными формами гематологических опухолей (табл. 5). У 4 пациентов КНС выявлены на фоне различных вирусов группы герпеса. У больных наблюдались высокая температура (> 38 °C),

озноб, одышка, учащенное сердцебиение, в периферической крови – нейтропения IV степени. У всех 11 больных диагностирован сепсис, в 1 случае с развитием септического шока. При обследовании больных, включающем рентгенографию органов брюшной полости и компьютерную томографию, только в 4 (36 %) случаях удалось выявить первичный очаг инфекции (пневмония, центральный венозный катетер).

Стартовая антибактериальная терапия, так же как и при грамотрицательных инфекциях, обычно включала комбинацию β-лактамов антибиотиков с фторхинолонами, аминогликозидами, ко-тримоксазолом. Аналогичные комбинации использовались и после получения результатов определения чувствительности к антибиотикам. Препаратом выбора во многих случаях был ванкомицин. Для профилактики грибковых инфекций использовали флуконазол, мефлюкон и дифлюкан. Сопроводительная терапия включала в том числе препараты иммуноглобулинов (пентаглобин, октагам).

Благодаря своевременному назначению антибактериальной терапии только в 2 (18 %) случаях наблюдался летальный исход. В 1 случае это был больной, длительно страдавший ХЛЛ, многократно получавший различные программы химиотерапии, содержащие хлорамбуцил, флударабин, ритуксимаб, высокие дозы дексаметазона, с установленной химиорезистентностью. В другом случае наряду с КНС в крови больного выявлен дрожжевой гриб *Rhodotorula*. Больной после определения чувствительности к антибиотикам получал меронем, линезолид и дополнительно противогрибковый препарат орунгал. Однако терапия была безуспешной.

Еще у 7 пациентов с синдромом системной воспалительной реакции в кровотоке выявлен *Staphylococcus aureus*, в 1 случае в комбинации с ВГЧ-6 и ВЭБ. У 1 пациентки, много лет страдавшей фолликулярной лимфомой, в крови обнаружены *Enterococcus* spp., ЦМВ, ВЭБ. У больных был верифицирован сепсис, с выявлением очага инфекции в 2 случаях. Лечение этих больных было успешным, все живы.

В настоящем исследовании выполняли также идентификацию культур микромицетов, которые были выделены из крови у 10 больных. В основном регистрировали грибы рода *Candida* (6 эпизодов: *Candida albicans* – 3, *Candida krusei* – 1, *Candida* spp. – 2). Кандидоз относится к наиболее частым микозам. У наших больных наблюдались повышение температуры тела (> 38 °C), резистентность к антибиотикам широкого спектра действия, в 4 случаях – нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина), кандидурия и другие признаки системной воспалительной реакции, а при посеве крови были выявлены грибы рода *Candida*, что свидетельствовало о кандидемии, а в 6 случаях – остром диссеминированном кандидозе. В лечении больных использовались флуконазол, вориконазол, в тяжелых случаях – каспофунгин. Однако инфекции

Таблица 5. Характеристика пациентов с инфекциями кровотока, вызванными грамположительными бактериями

№	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Курс химиотерапии	Бактериальная инфекция	Вирусная инфекция	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	ССВР	Сепсис	Первичный очаг	Мукозит	Исход
1	18	М	НХЛ	MTX/HD AraC	КНС	ВЭБ	Ципрофлоксацин, меронем	—	+	+	Не выявлен	—	
2	46	М	ОМЛ	7 + 3	КНС	ВЭБ	Мелахсон	Максипим, амиксин, кларитромицин	+	+	Не выявлен	—	
3	71	Ж	НХЛ	R-SNOP	КНС	ЦМВ	Норбактин, максипим	—	+	+	Не выявлен	—	
4	21	Ж	ОМЛ	7 + 3	КНС	ВГЧ-6, ВЭБ	Максипим, селемицин	Тиенам	+	+	Не выявлен	+	
5	19	М	ОЛЛ	VRP-prolong	КНС	—	Меронем, мелахсон, линезолид	Меронем, линезолид	+	+	Не выявлен	—	
6	52	Ж	ОЛЛ	МОАД	КНС	—	Ципрофлоксацин	Дорипенем	+	+	Не выявлен	+	
7	60	М	ОПМЛ	5 + 2 + ATRA	КНС	—	Бисептол, ципрофлоксацин, линезолид	Ванкомицин, фортум	+	+	Внутриривенный катетер	—	
8	49	М	ХЛЛ	COD	КНС	—	Линезолид, бисептол	Фортум, ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	Летальный
9	30	М	НХЛ	R-ICE	КНС	—	Линезолид, ципрофлоксацин	—	+	+	Внутриривенный катетер	—	
10	19	Ж	ОЛЛ	МОАД, VRP-prolong	КНС	—	Ципрофлоксацин, цефтриаксон	Фортум, селемицин	+	+	Леткие	—	
11	64	М	ОМЛ	7 + 3	КНС + Rhodotor.	—	Ванкомицин	Меронем, линезолид, орунгал	+	+	Леткие	+	Летальный
12	56	Ж	ОМЛ	LDA + кладрибин	S. aureus	—	Цефран, бисептол, зивокс	Дорипрекс	+	+	Внутриривенный катетер	—	
13	29	Ж	ОМЛ	7 + 3	S. aureus	ВГЧ-6, ВЭБ	Меронем, ванкомицин	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	
14	66	М	ХМЛ, бластный криз	Иматиниб, 7 + 3	S. aureus	—	Медоцеф, селемицин, амоксицилав	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	
15	55	Ж	ОПМЛ	7 + 3, ATRA	S. aureus	—	Бисептол	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	
16	56	Ж	МДС	Децитабин	S. aureus	—	Меропенем	Линезолид, панклав	+	+	Не выявлен	—	
17	62	Ж	ХМЛ	Гидреа, цитозар	S. aureus	—	Тиенам	—	+	+	Не выявлен	—	
18	43	М	ММ	CVAD	S. aureus	—	Мелахсон, ципрофлоксацин	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	
19	53	М	НХЛ	R-SNOP	Enterococcus spp.	ЦМВ, ВЭБ	Селемицин, мелахсон	Максипиф, ванкомицин	+	+	Ротоглотка	—	

Примечание. СШ – септический шок; ОПМЛ – острый промиелоцитарный лейкоз; 7 + 3, 5 + 2 – цитарабин + доксорубин; FC – флуларабин + циклофосфамид; FCR – флуларабин + циклофосфамид + ритуксимаб; R-SNOP – ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + цитарабин; FLA – флуарастим + флуларабин + цитарабин; TTKK – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОАД – метотрексат + винкристин-L-аспарагиназа + дексаметазон; YRP – винкристин + доксорубин + преднизолон; FCD – флуларабин + циклофосфамид + дексаметазон; MTX/HD AraC – метотрексат + высокие дозы цитарабина; COD – цитозар + высокие дозы цитарабина; CVAD – метотрексат + высокие дозы цитарабина + высокие дозы дексаметазона; R-ICE – ритуксимаб + ифосфамид + карбоплатин + этопозид; CVAD – циклофосфамид + винкристин + доксорубин + дексаметазон; ССВР – синдром системной воспалительной реакции; КНС – коагулопатия; СШ – синдром системной воспалительной реакции; КНС – коагулопатия; S. aureus – стафилококки.

протекали тяжело, и частота летальности при диссеминированном кандидозе достигла 50 % (3 из 6 больных).

В 4 случаях выявлен инвазивный аспергиллез. Диагноз во всех случаях основывался на клинической картине, данных компьютерной томографии легких и определении аспергиллезного антигена – галактоманна в сыворотке крови. Важной представляется ранняя эмпирическая терапия, что существенно снижает смертность от грибковых инфекций. Следует отметить, что всем больным, получающим антибактериальную терапию, мы проводили антифунгальную профилактику (флуконазол 400 мг/сут). У всех 4 больных были выявлены факторы высокого риска: нейтропения ($0,1-0,5 \times 10^9/\text{л}$), в течение 2–3 нед, применение высокодозных режимов химиотерапии, резистентность к антибиотикам широкого спектра действия, используемым для лечения тяжелой пневмонии. На этом фоне и наблюдалось развитие инвазивного аспергиллеза. Лечение больных начинали с вориконазола, однако в последующем 2 больным в связи с ухудшением общего состояния терапия была изменена на каспофунгин. Это позволило у всех больных добиться выздоровления, т. е. эффективность лечения составила 100 %, что согласуется с данными литературы [22].

Обсуждение

Таким образом, в развитии инфекций кровотока у больных различными формами гемобластозов принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. При этом в период с 1991 по 2013 г. преобладали грамположительные микроорганизмы, частота выявления которых составила 69,2 %. Наиболее частыми патогенами были КНС и золотистый стафилококк (58,8 %).

Важным представляется тот факт, что при изучении вирусов группы герпеса установлено достоверное повышение частоты выявления генома ВЭБ и ЦМВ в крови больных с бактериальными инфекциями. Известно, что ЦМВ и ВЭБ обладают способностью вызывать иммуносупрессию [10]. На наш взгляд, наряду с гранулоцитопенией, развитию бактериальных осложнений способствовала иммуносупрессия, вызванная ЦМВ и ВЭБ.

При анализе особенностей течения инфекционного процесса у пациентов с резистентными/рецидивирующими формами гемобластозов в кровотоке были обнаружены грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. Среди грамотрицательных бактерий наиболее часто обнаруживали *E. coli*. Другие энтеробактерии выявлялись реже. Представляют интерес 2 эпизода обнаружения в крови *Moraxella catarrhalis*. В обоих случаях инфекция развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций. В одном – на фоне ЦМВ-инфекции, причем одновременно с *Moraxella catarrhalis* из крови была высеяна *Candida albicans*. *Moraxella catarrhalis* – это инфекционный агент, который ранее был известен как *Micrococcus catarrhalis* и *Branhamella*

catarrhalis и рассматривался как возбудитель ограниченного круга инфекций: отитов у детей, синуситов и конъюнктивитов. Позднее была показана роль этого микроорганизма в развитии септицемий у больных острым лейкозом [11, 12]. На наш взгляд, *Moraxella catarrhalis* является патогеном, играющим определенную роль в развитии инфекций, особенно у иммуносупрессированных онкогематологических больных, что согласуется с данными литературы [13, 14].

Что касается этиологической значимости грамположительных микробов, то ее оценка представляет сложную задачу, требующую комплексного клинико-микробиологического подхода. Эти трудности связаны, в первую очередь, с высокой вероятностью контаминации микроорганизмами кожных покровов при заборе крови. Даже тщательная обработка кожных покровов не гарантирует отсутствия контаминации. По данным некоторых авторов, до 50 % всех микроорганизмов, высеваемых из образцов крови, могут быть следствием контаминации [15]. Еще в начале 1980-х годов были описаны случаи летального сепсиса, обусловленного *Staphylococcus epidermidis*, после трансплантации костного мозга [16]. В дальнейшем J.C. Wade и соавт. [17] подтвердили неслучайность таких эпизодов и отметили значительное увеличение частоты подобных инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией. Также было установлено, что для этих микроорганизмов характерна резистентность ко многим антибиотикам. Основным источником *Staphylococcus epidermidis* является кожа. Бактерии попадают в кровоток с кожи больного или с рук медперсонала, причем в 50 % случаев это происходит через центральный венозный катетер. Центральный венозный катетер рассматривается как основной фактор, способствующий возникновению инфекции, поскольку микроорганизмы способны к адгезии на внутренней поверхности катетера, образованию биопленки и формированию таким образом персистирующего источника инфекции. Следует также учитывать, что у иммуносупрессированных онкогематологических больных наряду с развитием эндогенной инфекции, обусловленной КНС, возможен и гемотрансмиссивный путь передачи. Например, в связи с частым переливанием концентрата тромбоцитов этой группе пациентов риск развития бактериальных гемотрансмиссивных инфекций расценивается как 1 на 150 переливаний. Концентрат тромбоцитов хранится при комнатной температуре в течение 48 ч и более. Поэтому вероятность его бактериальной контаминации достаточно велика. Описаны летальные исходы после переливания онкогематологическим больным контаминированных КНС концентратов тромбоцитов [18]. Необходимо также учитывать, что антибиотикотерапия псевдобактериемий, обусловленных контаминацией, может нанести большой вред, связанный с риском развития резистентности и суперинфекции.

Среди пациентов с выявленной грамположительной флорой вероятная роль КНС в развитии синдрома

системной воспалительной реакции была установлена нами у 57,8 % пациентов с различными формами гематологических опухолей. При этом у 36 % из них КНС выявляли на фоне различных вирусов группы герпеса.

Несмотря на современные возможности антибактериальной терапии, инфекционные осложнения в большинстве случаев имеют тяжелое течение с развитием сепсиса и могут приводить к летальному исходу. При выявлении сепсиса важным представляется обнаружение первичного очага инфекции. Следует отметить, что при грамтрицательном сепсисе первичный очаг был обнаружен у 64 % больных, а при грамположительном – у 32 %. Чаще всего диагностирована пневмония. Однако следует помнить, что первичный очаг выявляется не всегда.

В настоящем исследовании эмпирическую (стартовую) терапию проводили с использованием β-лактамов в комбинации с фторхинолонами, аминогликозидами, метронидазолом. Препаратом выбора при КНС был ванкомицин. В случае необходимости стратегию антимикробного лечения пересматривали через 48–72 ч на основе клинических и микробиологических данных, использовали препараты группы карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем), причем также в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Однако, как показано, терапия не всегда эффективна, возможно развитие резистентности к антибиотикам широкого спектра действия и сепсиса. При присоединении такого тяжелого осложнения увеличивается частота летальных исходов. Так, несмотря на то что мы строго придерживались основных принципов антибактериальной терапии (немедленное начало, эмпирическая антибактериальная терапия, ее коррекция после микробиологической идентификации бактериальной инфекции, использование препаратов, действующих преимущественно на грамположительные и грамтрицательные микробы), летальность при грамтрицательном сепсисе составила 57 %, а при грамположительном – 11 %. Безусловно, речь идет о тяжелых больных: с острым и хроническим лейкозом, лимфомами, причем химиорезистентными формами с большой опухолевой массой и подавленным иммунитетом, с гранулоцитопенией тяжелой степени, обусловленной использованием высокодозных режимов химиотерапии.

Необходимо также помнить о роли грибов и вирусов в развитии инфекционных осложнений, что усложняет лечение. Грибковые инфекции (кандидемия и острый диссеминированный кандидоз, инвазивный аспергиллез) возникают на любом этапе противоопухолевой терапии на фоне снижения резистентности организма. Первой ступенью незащищенности больных от условно-патогенных грибов является нейтропения. К факторам риска относятся также следующие: нарушение целостности кожи, слизистой оболочки желудочно-

кишечного тракта (внутривенный катетер, мукозит, диарея, полное парентеральное питание); применение антибиотиков широкого спектра действия; применение глюкокортикоидов, иммуносупрессоров; распространенная поверхностная колонизация *Candida spp.* (2 локализации и более) [21]. Обращает на себя внимание повышение частоты выявления микромицетов в крови больных в последние годы. Так, в 2012 г. микромицеты составили 5,3 % от общего количества выявленных возбудителей. В лечении таких больных мы использовали флуконазол, вориконазол, в тяжелых случаях – каспофунгин.

Нередко одновременно с бактериемией обнаруживаются ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, что ухудшает течение инфекционного процесса и требует своевременного назначения противовирусных препаратов. Надо учитывать возможную самостоятельную роль ЦМВ, ВЭБ и других вирусов в развитии инфекционного процесса. Этиология пневмоний у больных гемобластомами часто оставалась неустановленной, и они выделялись в малопонятную и клинически бесполезную категорию «идиопатических пневмоний» или «пневмоний неясной этиологии», поскольку диагностика респираторных вирусов не проводилась и бактериям приписывалась первичная и монопольная роль в возникновении пневмоний. Внедрение молекулярно-биологических методов позволило расширить возможности этиологической диагностики и установить значительную роль респираторных вирусов в этиологии пневмоний у иммуносупрессированных онкогематологических больных. Использование комплекса диагностических тестов на основе метода ПЦР-РВ, позволяющего выявлять основных возбудителей респираторных инфекций, позволило установить этиологию инфекционных осложнений в 62 % случаев [20]. Ранее нами было показано значение респираторных вирусов, хламидий и микоплазм при инфекционных осложнениях у онкогематологических больных. Причем в 42 % случаев респираторные инфекции возникали на фоне выявления геномов ЦМВ и ВЭБ в крови. Профилактику и лечение герпесвирусных инфекций осуществляли с помощью ацикловира, валацикловира, ганцикловира и зовиракса.

Заключение

В заключение обращаем внимание на необходимость постоянного мониторинга возбудителей инфекций у онкогематологических больных, которые часто подвержены различным инфекциям. Развитие тяжелых инфекционных осложнений (пневмонии, сепсиса) нередко происходит на фоне присоединения грибковых инфекций. Представленные материалы показывают, что у больных гемобластомами значительную роль играют вирусы, особенно вирусы группы герпеса, вызывающие иммуносупрессию и способствующие развитию инфекционных осложнений.

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

1. Щетинкина Е.Е., Бурyleв В.В., Кайтанджан Е.И. и др. Этиология бактериемий и сепсиса у больных гемобластами. Биомедицинский журнал Medline.ru 2014;15(41):511–8. [Shchetinkina E.E., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I. et al. The etiology of bacteremia and sepsis in patients with hematological malignancies. Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru = Biomedical Journal Medline.ru 2014;15(41):511–518. (In Russ.)].
2. Кайтанджан Е.И., Волкова С.Д., Бурyleв В.В. и др. Герпесвирусные инфекции у иммуносупрессивных больных и инфекционная безопасность гемотрансфузий. Вестник гематологии 2012; VIII(1):4–10. [Kaytandzhan E.I., Volkova S.D., Burylev V.V. et al. Herpesvirus infections in immunocompromised patients, and infectious safety of blood transfusions. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2012; VII(1):4–10. (In Russ.)].
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39(2):165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
4. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 3-е изд. М.: МИА, 2013. 360 с. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Practical Guide. Ed. by: V.S. Savel'ev, B.R. Gelfand 3rd edition. Moscow: MIA, 2013. 360 p. (In Russ.)].
5. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. [Unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinical diagnostic laboratories of health care institutions. The Order № 535 of Ministry of Health of the USSR, April 22, 1985. (In Russ.)].
6. Поляк М.С. Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам «методом дисков». СПб., 1997. 20 с. [Polyak M.S. Determination of microorganisms sensitivity to antimicrobial drugs by “disk test”. St.-Petersburg, 1997. 20 p. (In Russ.)].
7. Baker C.N., Stocker S.A., Culver D.H. et al. Comparison of E-test to agar dilution broth microdilution and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. J Clin Microbiol 1991;29:533–8. PMID: 2037671.
8. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И. Пейзаж микромицетов, выделенных из биоматериалов от больных гематологических клиник РосНИИГТ в период 2009–2011 гг. Вестник гематологии 2012;VIII(1):84. [Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I. Micromycetes isolated from biological materials from patients in RosNIIGT hematological clinics during 2009–2011. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2012;VIII(1):84. (In Russ.)].
9. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с. [Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple myeloma: Physicians Guide. Moscow: MK, 2016. 504 p. (In Russ.)].
10. Meckes D.G., Shaira K.H., Marquiza A.R. et al. Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(47):20370–5. DOI: 10.1073/pnas.1014194107.
11. Henny F.C., Mulder C.J., Lampe A.S., van der Meer J.W. et al. *Branhamella catarrhalis* septicemia in a granulocytopenic patient. Infection 1984;12(3):208–9. PMID: 6590467.
12. Saito H., Anaissie E.J., Khardori N. et al. *Branhamella catarrhalis* septicemia in patients with leukemia. Cancer 1988;61(11):2315–7. PMID: 3130177.
13. Sirwar S.B., Indupalli A.S., Pal R. et al. *Moraxella catarrhalis*: An emerging pathogen in bronchopulmonary infections. Ann Trop Med Publ Health 2013;6(1):76–9. DOI: 10.4103/1755-6783.115208.
14. Leszczynska K., Jakoniuk P., Sacha P.T. et al. Susceptibility of *Branhamella catarrhalis* to antibiotics. Med Dosw Mikrobiol 2004;56:231–7. PMID: 15773499.
15. O'Grady N.P., Aleksander M., Burns L.A. et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control 2011;39(4 Suppl 1):1–34. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.01.003.
16. Bender J.W., Hughes W.T. Fatal *Staphylococcus epidermidis* sepsis following bone marrow transplantation. Johns Hopkins Med J 1980;146:12–5. PMID: 6986499.
17. Wade J.C., Schimpff S.C., Newman K.A. et al. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982;97:503–8. PMID: 7125409.
18. Fuller A.K., Uglich K.M., William J. Savage W.J. et al. Bacterial Culture Reduces but Does Not Eliminate the Risk of Septic Transfusion Reactions to Single Donor. Transfusion 2009;49(12):2588–93. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02348.x.
19. Багирова Н.С. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. Клиническая онкогематология 2015;8(2):191–200. [Bagirova N.S. Taxonomic structure and antibiotic resistance of blood pathogens in patients with hematological malignancies. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015;8(2):191–200. (In Russ.)].
20. Чеботкевич В.Н., Бурyleв В.В., Кайтанджан Е.И. и др. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при лейкозах. Онкогематология 2010;4:14–9. [Chebotkevich V.N., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I. et al. Etiological and clinical features of infection in leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2010;4:14–9. (In Russ.)].
21. Клишко Н.Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Cosilium Medicum 2003;6:342–6. [Klimko N.N. Diagnosis and treatment of candidemia and acute disseminated candidiasis. Cosilium Medicum 2003;6:342–6. (In Russ.)].
22. Клишко Н.Н., Пестова Л.А., Колбин А.С. и др. Эффективность и безопасность применения каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у гематологических больных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2007;9(2):153–61. [Klimko N.N., Pestova L.A., Kolbin A.S. et al. Efficacy and safety of caspofungin in hematological patients with invasive aspergillosis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy 2007;9(2):153–61. (In Russ.)].

Результаты внешнего контроля качества диагностики острого лимфобластного лейкоза методом проточной цитометрии

А.М. Попов¹, Т.Ю. Вержбицкая², Е.Е. Зуева^{3, 4}, О.В. Ананьева⁵, Е.В. Бабенко⁶, Л.В. Байдун⁷, Е.А. Белякова⁸,
Е.В. Боякова⁹, О.Г. Бортникова¹⁰, М.В. Горчакова⁴, Л.Ю. Гривцова¹¹, Е.Н. Гринкевич¹², Ю.В. Давыдова¹³,
Е.И. Захарько¹⁴, О.И. Илларионова¹, Н.М. Капранов¹³, Е.А. Королева¹⁵, С.А. Коченгина¹⁶, Е.Г. Кузьмина¹⁷,
Е.А. Кустова¹⁸, Т.А. Макарова¹⁹, Ю.В. Миролюбова²⁰, О.Е. Мурашкина²¹, Т.Ю. Мушкарина¹⁷, Е.С. Нишева¹⁹,
И.А. Новикова²², Е.Ю. Осипова¹, Г.Э. Плужникова¹⁰, М.Е. Почтарь²³, Н.В. Пронкина²⁴, Е.Б. Русанова⁴,
Е.Б. Рыбкина¹⁴, О.В. Селиверстова⁹, Н.Н. Тупицин¹¹, Г.И. Улейская²⁵, Н.Т. Уразалиева¹⁸, Л.Г. Фечина²,
О.В. Хороших²⁶, О.Е. Царева²⁷, Л.А. Щекина²⁵, С.А. Плясунова¹, С.А. Луговская²³

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620088, Екатеринбург. ул. С. Дерябиной, 32;

³кафедра молекулярной биологии, факультет естественных наук Ариэльского университета; Израиль, 40700, Ариэль;

⁴лаборатория клинической иммунологии и молекулярной диагностики отдела лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁶ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

⁷ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41;

⁹ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 31;

¹⁰ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 168;

¹¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

¹²БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Нижневартовск, ул. Северная, 30;

¹³Научно-клиническая лаборатория иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

¹⁴Центральная клиничко-диагностическая лаборатория с группой патологии гемостаза ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

¹⁵КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края»; Россия, 656038, Барнаул, Комсомольский просп., 75а;

¹⁶ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блохера, 42а;

¹⁷Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4;

¹⁸Научный центр педиатрии и детской хирургии; Казахстан, Алматы, ул. Аль-Фараби, 146;

¹⁹ГБУЗ «Детская городская больница № 1»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

²⁰ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»; Россия, 350007, Краснодар, площадь Победы, 1;

²²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344019, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²³кафедра клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²⁴клиника иммунопатологии ГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;

²⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

²⁶ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, ул. 664049, Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, 100;

²⁷ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Александр Михайлович Попов uralcytometry@gmail.com

Цель данной работы – сравнение результатов интерпретации данных иммунофенотипирования (ИФТ) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в 26 лабораториях проточной цитометрии Российской Федерации и Казахстана. Участникам исследования было предложено интерпретировать результаты ИФТ 10 пациентов с ОЛЛ. Анализ полученных результатов показал наличие 4 основных категорий расхождений: диагностика В-линейных ОЛЛ на фоне выраженной регенерации в костном мозге, крайняя вариабельность заключений по ИФТ пациентов с Т-ОЛЛ, сложности в диагностике лейкозов неясной линейности, а также существенные различия формата заключений, которые крайне затрудняют стандартизацию ИФТ. Дальнейшее проведение подобных исследований с широким обсуждением результатов и итоговой разработкой консенсусного алгоритма анализа данных проточной цитометрии позволят сделать первые шаги в стандартизации применения данного лабораторного метода в онкогематологии в Российской Федерации и странах СНГ.

Ключевые слова: проточная цитометрия, острый лимфобластный лейкоз, стандартизация

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-68-75

Results of external quality control study in flow cytometric acute lymphoblastic leukemia diagnostics

A.M. Popov¹, T. Yu. Verzhbitskaya², E. E. Zueva^{3,4}, O. V. Anan'eva⁵, E. V. Babenko⁶, L. V. Baydun⁷, E. A. Belyakova⁸, E. V. Boyakova⁹, O. G. Bortnikova¹⁰, M. V. Gorchakova⁴, L. Yu. Gritsova¹¹, E. N. Grinkevich¹², Yu. V. Davydova¹³, E. I. Zakhar'ko¹⁴, O. I. Illarionova¹, N. M. Kapranov¹³, E. A. Koroleva¹⁵, S. A. Kochengina¹⁶, E. G. Kuz'mina¹⁷, E. A. Kustova¹⁸, T. A. Makarova¹⁹, Yu. V. Mirolyubova²⁰, O. E. Murashkina²¹, T. Yu. Mushkarina¹⁷, E. S. Nisheva¹⁹, I. A. Novikova²², E. Yu. Osipova¹, G. E. Pluzhnikova¹⁰, M. E. Pochtar²³, N. V. Pronkina²⁴, E. B. Rusanova⁴, E. B. Rybkina¹⁴, O. V. Seliverstova⁹, N. N. Tupitsin¹¹, G. I. Uleyskaya²⁵, N. T. Urazalieva¹⁸, L. G. Fechina², O. V. Khoroshikh²⁶, O. E. Tsareva²⁷, L. A. Shchekina²⁵, S. A. Plyasunova¹, S. A. Lugovskaya²³

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Regional Children Clinical Hospital No 1; 32 S. Deryabinoy St., Ekaterinburg, 620088, Russia;

³Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, Ariel University; Ariel, 40700, Israel;

⁴Laboratory of Clinical Immunology and Molecular Diagnostics, Department of Laboratory Diagnostics, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8, L. Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

⁵Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia;

⁶I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology; 6–8, L. Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

⁷Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 119571, Russia;

⁸North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;

⁹Blood Transfusion Station of the Moscow Healthcare Department; 31 Bakinskaya St., Moscow, 125167, Russia;

¹⁰Regional Children Clinical Hospital; 168 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344000, Russia;

¹¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

¹²Nizhnevartovsk Regional Children Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia;

¹³Scientific Clinical Laboratory of Immunophenotyping of Blood Cells and Bone Marrow, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia;

¹⁴Central Clinical Diagnostic Laboratory with a Group of Hemostasis Disorders, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia;

¹⁵Diagnostic Center of the Altai Region; 75a Komsomol'skiy Prospekt, Barnaul, 656038, Russia;

¹⁶Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital; 42a Blukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia;

¹⁷A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva Sr., Obninsk, 249036, Russia;

¹⁸Research Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; 146 al' – Farabi St., Almaty, Kazakhstan;

¹⁹Children City Hospital No 1; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia;

²⁰Federal Almazov North-West Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

²¹Children Regional Clinical Hospital; 1 Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia;

²²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344019, Russia;

²³Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

²⁴Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia;

²⁵City Clinical Hospital No 31; 3 Dinamo Prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russia;

²⁶Irkutsk the Badge of Honor Order Regional Clinical Hospital; 100 Yubileynaya St., Irkutsk, 664049, Russia;

²⁷Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia

Comparison of interpretation of acute lymphoblastic leukemia (ALL) flow cytometric diagnostics data was the aim of the study. Immunophenotyping data obtained from 10 patients with ALL were analysed separately in 26 laboratories from Russian Federation and Kazakhstan. Results comparison showed four main type of discordance: B-lineage ALL diagnostics during heavy bone marrow regeneration, great variability of T-ALL interpretation, complexity of ambiguous lineage acute leukemia and, finally, very different report types, unique for each laboratory. All these problems are the serious obstacles for standardization of flow cytometric ALL diagnostics in multicenter setting. Continuation of similar QC rounds following by consecutive discussions with further development of consensus diagnostic algorithm could be the first step for standardization of ALL immunophenotyping in Russian Federation and CIS countries.

Key words: flow cytometry, acute lymphoblastic leukemia, standardization

Введение

Определение иммунофенотипа опухолевых клеток методом многоцветной проточной цитометрии является одним из основных диагностических инструментов при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей и взрослых [1–3]. Различия в антигенном профиле лейкоэмических бластов позволяют не только уточнить линейную принадлежность ОЛЛ, но и выбрать наиболее подходящую терапевтическую схему для достижения оптимального результата лечения. К сожалению, проточная цитометрия является во многом весьма субъективной технологией, так как анализ и интерпретация данных напрямую зависят от квалификации и навыка оператора [4]. В связи с тем, что данные иммунофенотипирования (ИФТ) используются для стратификации пациентов в рамках крупных многоцентровых исследований по терапии ОЛЛ, необходима максимально возможная стандартизация данного метода диагностики. В европейских и американских исследовательских группах эта проблема решается двумя путями: либо централизацией диагностики в нескольких крупных лабораториях, специалисты которых обладают достаточным опытом работы, либо проведением жесткой процедуры стандартизации работы большого количества лабораторий, включающей контроль работы прибора, использование унифицированных панелей моноклональных антител, автоматический анализ данных при помощи специального программного обеспечения [4, 5].

Исторически для классификации ОЛЛ по иммунофенотипу используется система, предложенная в 1995 г. группой EGIL [6], с учетом позднее внесенных в нее изменений [7, 8]. Однако в последнем на данный момент пересмотре классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) роль ИФТ в диагностике ОЛЛ была существенно снижена [9]. По сути, она свелась к дифференциальной диагностике с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), уточнению В- или Т-линейной принадлежности опухолевых лимфобластов, исключению лейкоза Беркитта и диагностике острых лейкозов неясной линейности [9]. Тем не менее традиционно чаще всего диагностика ОЛЛ проводится по классификации EGIL, но с учетом вновь выделяемых групп опухолей, в том числе и по классификации ВОЗ [9–11].

Наличие в Российской Федерации и большинстве стран СНГ своих протоколов лечения ОЛЛ как у детей, так и у взрослых [12–15] определяет необходимость выработки национальных стандартов диагностического ИФТ. Хотя российскими группами периодически публикуются примеры применения классификаций EGIL и ВОЗ [16–18], каких-либо общих подходов к проведению цитометрической диагностики ОЛЛ до настоящего времени не разработано. В то же время оказалось, что в лабораториях, проводящих цитометрическую диагностику, существуют совершенно разные подходы к пробоподготовке, настройкам приборов, анализу и интерпретации полученных результатов

[19]. Поэтому целью данной работы стало сравнение результатов интерпретации данных ИФТ ОЛЛ в различных лабораториях проточной цитометрии Российской Федерации и Казахстана.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 раунда. В 1-м раунде приняли участие 18 лабораторий из Российской Федерации и 1 из Республики Казахстан. Одна российская лаборатория от участия отказалась. Участники были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 6 лабораторий, обладающих большим опытом в диагностике острых лейкозов (ОЛ), остальные 13 составили 2-ю группу. Так как в результате 1-го раунда исследования не было выявлено существенных различий в сопоставимости результатов 2 групп, 2-й раунд исследования проводился уже без такого разделения участников. В нем приняли участие 22 лаборатории, при этом к участникам 1-го раунда добавились еще 7 российских лабораторий, но 4 из ранее включенных результаты своей работы не прислали. Как и запрашивалось организаторами исследования, все участники 1-го раунда и часть участников 2-го раунда прислали результаты на используемых в лабораториях бланках заключений по ИФТ ОЛ.

В качестве материала были использованы данные ИФТ 10 пациентов, которым диагностическое исследование было выполнено в лаборатории иммунофенотипирования гемобластов ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург). В 1-м раунде было предложено проанализировать результаты ИФТ бластных клеток у 5 детей в возрасте от 9 мес до 10 лет. У 3 пациентов был диагностирован ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), у 1 – Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ), а 1 пациент находился в полной продолжающейся ремиссии на фоне терапии ВП-ОЛЛ, однако в костном мозге (КМ) наблюдалась выраженная В-линейная регенерация, что позволило на основании цитологического исследования предположить развитие рецидива опухоли. Во 2-й раунд были включены 2 взрослых пациента и 3 детей. У всех 5 больных иммунофенотип бластов соответствовал Т-ОЛЛ, однако в 1 случае вследствие коэкспрессии миелопероксидазы опухолевый иммунофенотип мог быть классифицирован согласно критериям ВОЗ как смешанно-фенотипический лейкоз (MPAL) [9]. Антигенный профиль 2 пациентов соответствовал ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) [10, 11]. Суммарно иммунофенотип бластных клеток всех пациентов представлен в таблице 1.

Участникам исследования было предложено интерпретировать результаты ИФТ, показанные на точечных графиках экспрессии антигенов. На графиках были отображены только опухолевые клетки, а границы негативной области расставлены в виде квадрантов с указанием процентного соотношения клеток, попавших в каждый регион. В то же время нормальные В- и Т-лимфоциты, по флуоресценции которых эти границы вы-

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Пациент	Пол	Возраст	Направительный диагноз	Относительное количество бластов по данным цитоморфологии, %	Относительное количество бластов по данным иммунофенотипирования, %	Имунофенотип бластных клеток	Кожэкспрессия антигенов других линий	Заключение по EGIL [6, 7]	MPAL по ВОЗ? [9]	ETP-ОЛЛ? [10, 11]
1-й раунд										
№ 1	М	2 года	ОЛ	83,0	71,6	CD19 ⁺ CD22 ⁺ iCD79a ⁺ CD34 ⁺ CD10 ⁺ CD38 ⁺ CD58 ⁺ CD45 ^{-/+}	Нет	ВП-ОЛЛ	Нет	—
№ 2	М	5 лет	ОЛ	69,0	66,1	CD19 ⁺ CD22 ⁺ iCD79a ⁺ CD33 ⁺ CD13 ⁺ CD10 ⁺ CD38 ⁺ CD58 ⁺ CD45 ⁺	CD13, CD33	ВП-ОЛЛ	Нет	—
№ 3	Ж	10 лет	ОЛЛ, рецидив	26,0	22,4	CD19 ⁺ CD22 ⁺ iCD79a ⁺ CD10 ⁺ CD20 ⁺ CD45 ⁺	Нет	Норм. ВП	Нет	—
№ 4	Ж	9 мес	ОЛ	Тотально	47,6	CD19 ⁺ CD22 ^{-/+} iCD79a ⁺ CD133 ⁺ CD15 ⁺ CD34 ⁺ CD38 ⁺ CD58 ⁺ CD45 ⁺ NG2 ⁺	CD15, NG2	ВИ-ОЛЛ	Нет	—
№ 5	М	8 лет	ОЛ	Тотально	92,1	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ iCD79a ⁺ CD33 ⁺ CD117 ⁺ CD34 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD5 ⁺ CD99 ⁺ CD10 ⁺ iTdT ⁺	CD10, CD33, CD117, iCD79a	TIV-ОЛЛ	Нет	Нет
2-й раунд										
№ 1	М	21 год	ОЛ	Тотально	90,6	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ iCD79a ⁺ CD33 ⁺ CD34 ⁺ CD45 ⁺	CD33, iCD79a	ТИ-ОЛЛ	Нет	Да
№ 2	М	11 лет	ОЛ	94,0	90,6	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ CD33 ⁺ CD117 ⁺ CD34 ⁺ CD13 ⁺ CD2 ⁺ CD45 ⁺	CD13, CD33, CD117	BAL	Нет	Да
№ 3	М	23 года	ОЛ	Тотально	93,1	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ CD1a ⁺ CD5 ⁺ CD14 ⁺ CD2 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD4 ⁺ CD10 ⁺ CD34 ⁺	CD10, CD14	ТПП-ОЛЛ	Нет	Нет
№ 4	Ж	8 лет	ОЛ	Тотально	90,8	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ CD1a ⁺ CD5 ⁺ CD13 ⁺ CD2 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD4 ⁺ CD10 ⁺ CD33 ⁺ iCD79a ⁺ TCRγδ ⁺	CD10, CD33, CD13, iCD79a	ТПП-ОЛЛ	Нет	Нет
№ 5	Ж	10 мес	ОЛ	86,0	76,4	CD7 ⁺ iCD3 ⁺ CD1a ⁺ CD5 ⁺ CD2 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD4 ⁺ iMPO ⁺ iCD79a ⁺	iCD79a, MPO	ТПП-ОЛЛ	Да	Нет

Примечание. Внутриклеточная экспрессия антигенов отмечена буквой «i». MPAL – смешанно-фенотипический лейкоз [9]; ETP-ОЛЛ – ОЛЛ из ранних T-линейных предшественников [10, 11]; BAL – острый бифенотипический лейкоз [6, 7].

ставлялись, на графиках не были показаны. Выделение опухолевых клеток и расстановка квадрантов были проведены организаторами исследования. Данные были предоставлены в таком формате потому, что задачей исследования являлось сопоставление результатов интерпретации данных ИФТ опухолевой популяции. Предоставление «сырых» цитометрических данных ставило бы результат в зависимость также и от анализа экспрессии антигенов всеми ядродержащими клетками КМ, что затруднило бы определение источника расхождения результатов. Для адекватной оценки интенсивности экспрессии участникам также была предо-

ставлена информация о том, какими флуорохромами мечены использовавшиеся антитела.

Статистическая значимость различия в количестве случаев ошибочной диагностики рецидива ВП-ОЛЛ при наличии выраженной регенерации КМ между группами лабораторий определялась при помощи точного критерия Фишера в программе Statistica 7.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В 3 случаях ВП-ОЛЛ значимых расхождений между лабораториями не выявлено. Семнадцать (89,5 %)

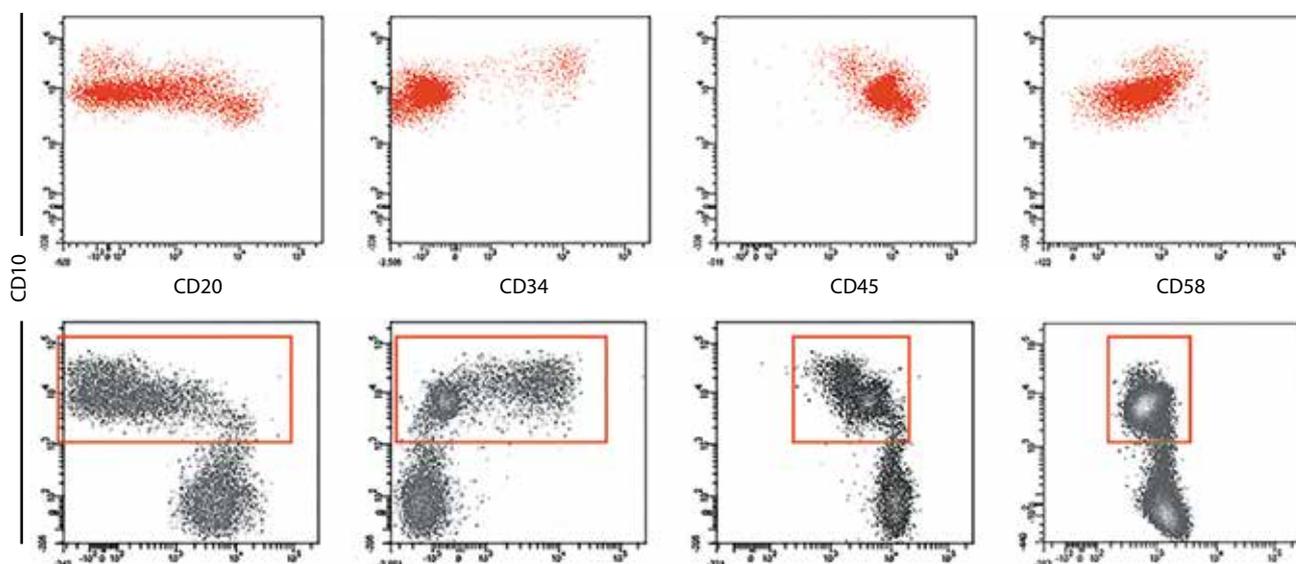


Рис. 1. Распределение В-линейных предшественников в костном мозге пациента № 3 1-го раунда исследования (верхний ряд) и типичное распределение клеток при нормальном В-линейном развитии [20–22]. Красной рамкой выделена область В-линейных предшественников

из 19 участвовавших лабораторий в заключение по пациенту № 2, кроме ВП-варианта по EGIL [6], также вынесли коэкспрессию CD13 и CD33. В случае № 4 9 (47,4 %) участников вынесли в заключение позитивность по CD15, а 7 (36,8 %) – по NG2. При этом у данного пациента в 4 (21,0 %) лабораториях предположили наличие перестройки гена *MLL*, а в 2 (10,5 %) о наличии такой реаранжировки было заявлено без сомнений. Кардинальные расхождения результатов вызвал пациент № 3. При анализе распределения клеток на точечных графиках хорошо видно, что выделенные лимфобласты являются нормальными ВП (рис. 1) [20–22], однако в 2 из 6 лабораторий 1-й группы и в 8 из 13 лабораторий 2-й группы эти клетки были расценены как опухолевые, т. е. большинством участников рецидив ОЛЛ был диагностирован ошибочно. При этом частота ошибок между группами лабораторий хотя и различалась (33,3 и 61,5 % для 1-й и 2-й групп соответственно), но статистической значимости эта разница не достигла ($p = 0,259$). В единственном для 1-го раунда случае Т-ОЛЛ сопоставимость результатов между лабораториями отсутствовала. Всего от 19 участников было получено 20 заключений, так как в 1 лаборатории предложили 2 разных варианта диагноза. ТIV-вариант, соответствующий классификации EGIL, был определен только в 2 (10,0 %) лабораториях. Одиннадцать (55,0 %) участников диагностировали ТП, несмотря на экспрессию поверхностного CD3, 1 (5,0 %) – ТI, 1 (5,0 %) – МРАL, а 5 (25,0 %) указали только Т-линейную принадлежность опухоли без уточнения варианта по EGIL. Коэкспрессия 1 миелоидного антигена была указана в 5 (25,0 %) заключениях, а 2 – в 9 (45,0 %). Только 1 лаборатория указала также экспрессию В-линейных маркеров CD10 и iCD79a.

Так как наибольшие расхождения результатов в разных лабораториях были получены для Т-линей-

ного ОЛЛ, во 2-й раунд исследования были включены только пациенты с преобладанием Т-лимфоидного иммунофенотипа. Распределение результатов, полученных из разных лабораторий, показано на рис. 2. Наиболее разнообразные заключения были получены для пациента № 2, чей случай представлял собой ЕТР-ОЛЛ, однако по классификации EGIL соответствовал острому бифенотипическому лейкозу. Четыре (18,2 %) и 7 (31,2 %) из 22 лабораторий отметили ЕТР-природу опухолевых клеток у пациентов № 1 и № 2 соответственно. При этом данная категория, не входящая в классификацию EGIL, 2 группами выносилась в качестве единственного диагноза. Важно отметить, что небольшая часть лабораторий в случае № 4 диагностировала не ТIII-вариант ОЛЛ, несмотря на экспрессию CD1a. В подавляющем большинстве случаев в заключение выносилась коэкспрессия миелоидных антигенов и CD79a, однако на наличие на мембране бластов CD10 указывали гораздо реже.

Присланные бланки заключений очень существенно различались. Варьировали как способы перечисления антигенов и указания степени их экспрессии, так и описательная часть заключений. В ряде случаев итоговое заключение формулировалось в виде суммарного иммунофенотипа опухолевых клеток и соответствия определенному варианту ОЛЛ. Однако в бланках некоторых лабораторий также была существенная описательная часть, зачастую содержащая не только полученные результаты, но и различные предположения авторов.

Обсуждение

Имунофенотипическая диагностика ОЛЛ имеет большое значение для правильного подбора противоопухолевой терапии. Именно поэтому стандартизация данного лабораторного метода является абсолютно необходимой для корректной работы любых коопериро-

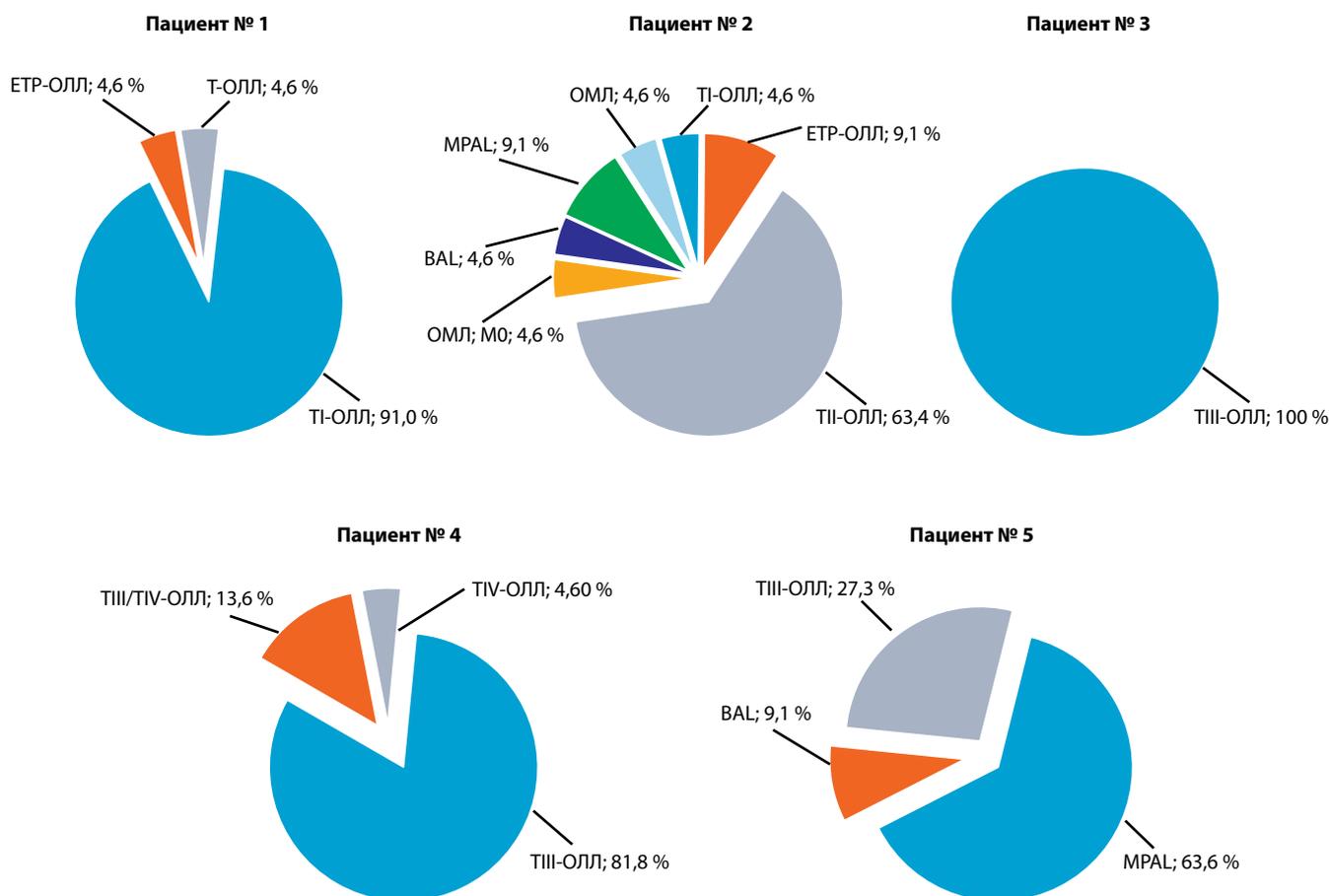


Рис. 2. Варианты диагнозов, полученные для пациентов 2-го раунда кругового исследования. MPAL – смешанно-фенотипический лейкоз; ETP-OLL – OLL из ранних T-линейных предшественников; BAL – острый бифенотипический лейкоз; MPAL – смешанно-фенотипический лейкоз

ванных групп по лечению ОЛ. Поскольку в странах СНГ до настоящего времени отсутствуют какие-либо стандарты проведения ИФТ, выполненное нами исследование можно считать своего рода первой попыткой широкого обсуждения необходимости разработки унифицированных подходов к применению проточной цитометрии в онкогематологии.

Анализ полученных результатов показал наличие 4 основных категорий расхождений.

Первой выявленной проблемой оказалась диагностика ВП-ОЛЛ на фоне выраженной В-линейной регенерации в КМ. Более чем в половине участвовавших лабораторий высокое относительное содержание нормальных ВП было интерпретировано как рецидив ВП-ОЛЛ. Выраженная регенерация КМ может являться причиной ошибок в диагностике как первичного ОЛЛ (реже), так и рецидивов опухоли (чаще), поэтому умение четко различать иммунофенотип опухолевых и нормальных ВП крайне важно. Однако, возможно, именно благодаря проведению кругового исследования удалось обратить внимание участников на наличие данной проблемы. Вероятно, итогом станет более внимательный анализ относительно небольших популяций ВП в КМ пациентов с подозрением на ОЛЛ или рецидив данного заболевания.

Второй существенной проблемой стала крайняя вариабельность заключений по ИФТ пациентов с Т-ОЛЛ. Способов ее решения два. При диагностике ОЛЛ нужно либо пользоваться уже созданными классификациями, либо путем детального многоцентрового обсуждения сформулировать новую оригинальную систему диагностики ОЛЛ. Однако до тех пор, пока такое обсуждение не проводится, приходится интерпретировать результаты проточной цитометрии в соответствии с классификацией EGIL [6]. Это, в свою очередь, требует четкого соблюдения критериев диагностики каждого из иммунологических вариантов Т-ОЛЛ [6], что существенно ограничивает субъективный компонент ИФТ. Следует также отметить, что большинство лабораторий не отмечали в заключениях соответствие антигенного профиля blasts клинически значимой группе ETP-OLL [10, 11]. Однако данная категория не входит в классификацию EGIL, поэтому она должна указываться отдельно от иммунологического варианта ОЛЛ (от T1 до TIV), но не заменять его. В отличие от Т-ОЛЛ, при ВП-ОЛЛ результаты, полученные из разных лабораторий, отличались несущественно.

Третьей причиной расхождения результатов стали сложности в диагностике лейкозов неясной линейности. Существенные различия в критериях определения

бифенотипического (EGIL [6]) и смешанно-фенотипического (ВОЗ [9]) ОЛ вносят некоторую путаницу как в терминологию, так и в саму интерпретацию данных проточной цитометрии. Выходом может являться коллективное решение, какой из систем пользоваться, либо договоренность указывать соответствие иммунофенотипа категориям по обеим классификациям.

Наконец, существенные различия формата заключений крайне затрудняют стандартизацию ИФТ. Необходимым является регламентирование как перечисления антигенов и степени их экспрессии, так и описательной части бланка. За образец могут быть взяты уже имеющиеся примеры, принятые в различных исследовательских группах [23, 24], однако возможна и разработка оригинальной системы документирования результатов.

Отдельно стоит вопрос о том, коэкспрессию каких антигенов необходимо указывать в итоговом заключении. Клиническое значение обнаружения миелоидных маркеров при ОЛЛ является предметом дискуссий и никак не влияет на выбор терапии, равно как и выявление В-линейных антигенов при Т-ОЛЛ. Однако традиционно в большинстве лабораторий такие коэкспрессии ука-

зываются в заключении. Также актуален вопрос, насколько целесообразно озвучивать сделанные на основе иммунофенотипа опухоли предположения о наличии тех или иных молекулярно-генетических aberrаций.

Важно отметить, что интерпретация результатов является лишь одной из составных частей ИФТ, поэтому для полноценной стандартизации данного исследования необходима выработка консенсуса также в подборе антител, методике пробоподготовки, настройке цитометра и анализе цитометрических данных.

Заключение

В целом проведенное исследование показало наличие существенных расхождений в подходах к интерпретации результатов диагностического ИФТ ОЛЛ, прежде всего при Т-линейной принадлежности опухолевых клеток. Только дальнейшие подобные исследования с широким обсуждением результатов и итоговой разработкой консенсусного алгоритма анализа данных проточной цитометрии позволят сделать первые шаги в стандартизации применения данного лабораторного метода в онкогематологии в Российской Федерации и странах СНГ.

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

- Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
- Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165–74. DOI: 10.1182/blood-2012-05-378943.
- Faderl S., O'Brien S., Pui C.H. et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010;116(5):1165–76. DOI: 10.1002/cncr.24862.
- van Dongen J.J. M., Orfao A. EuroFlow: resetting leukemia and lymphoma immunophenotyping. Basis for companion diagnostics and personalized medicine. *Leukemia* 2012;26(9):1899–907. DOI: 10.1038/leu.2012.121.
- Kalina T., Flores-Montero J., Lecomte Q. et al. Quality assessment program for EuroFlow protocols: summary results of four-year (2010–2013) quality assurance rounds. *Cytometry A* 2015;87(2):145–56. DOI: 10.1002/cyto.a.22581.
- Bene M.C., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6. PMID: 7564526.
- Bene M.C., Bernier M., Casasnovas R.O. et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). *Blood* 1998;92(2):596–9. PMID: 9657760.
- Bene M.C., Nebe T., Bettelheim P. et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011;25(4):567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
- Vardiman J., Thiele J., Arber D. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;111:937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147–56. DOI: 10.1016/S1470–2045(08)70314-0.
- Бойченко Э.Г., Попов А.М., Макарова Т.А. и др. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015;1:38–45. [Boychenko E.G., Popov A.M., Makarova T.A. et al. Acute lymphoblastic leukemia from early T-progenitor cells (a literature review and own experiences). *Voprosy gematologii i immunopatologii v pediatrii = Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics* 2015;1:38–45. (In Russ.)].
- Fechina L., Shorikov E., Tsaur G. et al. Contribution of all-trans retinoic acid to improved early relapse-free outcome in infant acute lymphoblastic leukemia comparing to the chemotherapy alone. *Blood* 2007;110(11):832A. Abstr. 2828.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;4:19–27. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Rumyantsev A.G. Children acute lymphoblastic leukemia therapy optimization in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;4:19–27. (In Russ.)].
- Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н. и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)). *Онкогематология* 2014;3:6–15. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim treatment results of adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (results of the Russian research group for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematolog*, 2014; 3:6–15. (In Russ.)].

15. Литвинов Д. В., Карелин А. Ф., Романова К. И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. Доктор.Ру 2015; 10:30–7. [Litvinov D. V., Karelin A. F., Romanova K. I. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: current opportunities and unresolved issues. Doctor.ru 2015; 10:30–7. (In Russ.)].
16. Зуева Е. Е., Афанасьев Б. В., Тотолян А. А. Иммунофенотипирование в диагностике острых лейкозов (лекция). Клиническая лабораторная диагностика 2004; 7:25–32. [Zueva E. E., Afanasiev B. V., Totolyan A. A. Immunophenotyping in acute leukemia diagnosis (lecture). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2004; 7:25–32. (In Russ.)].
17. Луговская С. А., Почтарь М. Е., Тупицин Н. Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. Тверь: Триада, 2005. 168 с. [Lugovskaya S. A., Pochtar' M. E., Tupitsin N. N. Immunophenotyping in leukemia diagnosis. Tver: Triada, 2005. 168 p. (In Russ.)].
18. Антипова А. С., Баранова О. Ю., Френкель М. А. и др. Острые лейкозы со смешанным фенотипом: клинико-лабораторные особенности и прогноз. Клиническая онкогематология 2015; 2: 136–50. [Antipova A. S., Baranova O. Yu., Frenkel M. A. et al. Acute leukemias with mixed phenotype: clinical and laboratory features and prognosis. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015; 2: 136–50. (In Russ.)].
19. Попов А. М., Лагойко С. Н., Румянцева Ю. В. и др. Проблемы иммунофенотипирования в России: опыт работы референс-центра кооперированной клинической группы «Москва-Берлин». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 1:58–61. [Popov A. M., Lagoiko S. N., Rumyantseva Yu. V. et al. Immunophenotyping problems in Russia: reference center of “Moscow-Berlin” cooperative group experience. Voprosi gematologii i immunopatologii v pediatrii = Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2015; 1:58–61. (In Russ.)].
20. Lucio P., Gaipa G., van Lochem E. G. et al. BIOMED-I concerted action report: flow cytometric immunophenotyping of precursor B-ALL with standardized triple-stainings. Leukemia 2001; 15:1185–92. PMID: 11480560.
21. McKenna R. W., Washington L. T., Aquino D. A. et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. Blood 2001; 98(8):2498–507. PMID: 11588048.
22. van Lochem E. G., van der Velden V. H., Wind H. K. et al. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. Cytometry B Clin Cytom 2004; 60B(1):1–13. DOI: 10.1002/cyto.b.20008.
23. Hrusak O., Basso G., Ratei R. et al. Flow diagnostics essential code: a simple and brief format for the summary of leukemia phenotyping. Cytometry B Clin Cytom 2004; 60B(1):1–13. PMID: 25057519.
24. Wood B. L., Arroz M., Barnett D. et al. 2006 Bethesda international consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. Cytometry B Clin Cytom 2007; 72B(S1):14–22. DOI: 10.1002/cyto.b.20363.

Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы

А.В. Панферова, Н.М. Тимофеева, Ю.В. Ольшанская

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Агнеса Владимировна Панферова a.panfyorova@gmail.com

В обзоре литературы представлена информация по генетической диагностике анемии Фанкони: описаны применяемые в настоящее время методы генетического анализа, приведены спектр мутаций и частота их распространения, в том числе относительно различных популяций, описаны схема и порядок проведения молекулярно-генетических методик исследования. В статье обозначены проблемы генетической диагностики анемии Фанкони в мире и в частности в Российской Федерации.

Ключевые слова: анемия Фанкони, методы генетического анализа, мутации, молекулярно-генетические методики исследования

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85

Genetic diagnosis of Fanconi anemia. Literature review

A.V. Panferova, N.M. Timofeeva, Yu. V. Ol'shanskaya

Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1 Samory Mashela St.,
Moscow, 117997, Russia

The literature review provides information on genetic diagnosis of Fanconi anemia: currently used methods of genetic analysis, spectrum and frequency of mutations, including in different populations, and order of molecular genetic methods are described. Problems of genetic diagnosis of Fanconi anemia in the world and in particular in the Russian Federation are also presented.

Key words: Fanconi anemia, methods of genetic analysis, mutations, molecular genetic methods

Анемия Фанкони (АФ) является синдромом нестабильности генома, это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с вариабельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью. К настоящему моменту описано более 2 тыс. случаев АФ. Частота гетерозиготного носительства существенно различается в разных популяциях. Традиционно указывалась цифра 1:300, по последним данным североамериканского регистра она составляет 1:181, в Израиле — 1:93 [1–3].

Описан ряд генов, мутации в которых могут приводить к развитию АФ или схожих состояний (см. таблицу) [4, 5]. Мутации в генах выявляют как в случаях с характерными аномалиями развития и симптомами костномозговой недостаточности, так и в случаях без анемии или каких-либо пороков развития. Выраженность последних может значительно различаться даже в пределах одной семьи, около 6 % больных вообще не имеют никаких аномалий развития. Следует дифференцировать АФ и ряд клинически схожих врожденных состояний: врожденный дискератоз, анемию Даймонда–Блекфена, синдром Швахмана–Даймонда, синдром VACTERL, синдром CHARGE, синдром TAR и ряд других [6–9]. Этнически закрепленные мутации, в основе распространения которых лежит «эффект основателя» — потеря генетической вариабельности в результате формирования популяции небольшим

числом предков, свойственны относительно небольшим популяциям. Такие мутации описаны у евреев ашкенази, испанских цыган, голландцев, выходцев с Канарских островов, а также у жителей Южной Африки и Кореи [10–14]. В некоторых из этих популяций частота носительства этнически закрепленных мутаций довольно высока и оценена приблизительно как 1:100 [12–14].

Частота встречаемости тех или иных мутаций в российской популяции не изучена.

Генетические группы

В настоящее время известно 19 генов, связанных с развитием АФ. Один из них — *FANCB* — находится на X-хромосоме, остальные — на аутосомах. Каждый из этих генов отвечает за синтез определенного протеина, так или иначе участвующего в процессе репарации ДНК.

Генетические подгруппы АФ, связанные с наличием мутаций в одном и том же гене, принято называть группами комплементации. Определение групп комплементации основано на возможности клеточных линий, полученных от пациентов с мутациями в разных генах АФ, функционально дополнять друг друга: происходит преодоление остановки клеточного цикла в фазе G2/M при слиянии или существенное снижение числа характерных поломок в тесте с алкилирую-

Гены, мутации в которых могут приводить к развитию анемии Фанкони, основные подходы при молекулярно-генетическом анализе, частота встречаемости, клинические и демографические особенности заболевания

№	Ген	Частота встречаемости мутаций, %	Исследование	Функция	Особенности	Ссылки
1	<i>FANCA</i>	60–70	MLPA, секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex	Вариабельность выраженности клинических проявлений. Большое разнообразие мутаций, около 40 % составляют крупные делеции. Есть этнически ассоциированные мутации	[10, 22, 23, 25, 26]
2	<i>FANCB</i>	~2	MLPA, секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex	X-связанное наследование, гетерозиготы	[39]
3	<i>FANCC</i>	~14	ПЦР, ПЦР в РВ, MLPA, секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex	90 % случаев представлено двумя мутациями с.711+4A>T (ассоциирована с тяжелыми клиническими проявлениями у евреев ашкенази) и delG332 (сравнительно легкое течение, 50 % случаев анемии Фанкони у голландцев)	[32–35]
4	<i>FANCD1/BRCA2</i>	~3	Секвенирование	Эффекторные протеины, гомологичная рекомбинация	Раннее и частое развитие опухолей/лейкоза. Гетерозиготное носительство ассоциировано с развитием рака молочной железы и яичников	[45, 68]
5	<i>FANCD2</i>	~3	Секвенирование	ID complex, передача сигнала эффекторным протеинам		[40]
6	<i>FANCE</i>	~3	Секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex		[36]
7	<i>FANCF</i>	~2	Секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex		[36]
8	<i>FANCG/YRCC9</i>	~10	Секвенирование	Core complex	Раннее развитие миелодисплазии/лейкоза	[12, 36–38]
9	<i>FANCI</i>	~1	Секвенирование	ID complex передача сигнала эффекторным протеинам		[20, 21, 68]
10	<i>FANCI/BRIP1</i> или <i>BACH1</i>	~2	секвенирование	Downstream proteins Гомологичная рекомбинация		[72]
11	<i>FANCL/POG</i>	~0,2	Секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex		[41]
12	<i>FANCM</i>	~0,2	Секвенирование	Core complex моноубиквитинирование ID complex		[42]
13	<i>FANCN/PALB2</i>	~0,7	MLPA, секвенирование	Downstream proteins Гомологичная рекомбинация	Раннее и частое развитие опухолей/лейкоза	[43]
14	<i>FANCO/RAD51C</i>	Единичные случаи	MLPA, секвенирование	Downstream proteins Гомологичная рекомбинация	Гетерозиготное носительство ассоциировано с развитием рака молочной железы и яичников	[70]
15	<i>FANCP/SLX4</i>	~0,2	Секвенирование	Downstream proteins Нуклеазный комплекс, эксцизия нуклеотидов		[71]
16	<i>FANCO/ERCC4</i>	~0,2	Секвенирование	Downstream proteins Нуклеазный комплекс, эксцизия нуклеотидов		[73]
17	<i>FANCR/RAD51</i>	Единичные случаи	Секвенирование	Downstream proteins Гомологичная рекомбинация		[74]
18	<i>FANCS/BRCA1</i>	Единичные случаи	Секвенирование	Downstream proteins Гомологичная рекомбинация	Гетерозиготное носительство ассоциировано с развитием рака молочной железы и яичников	[75]
19	<i>FANCT (UBE2T)</i>	Единичные случаи	Секвенирование	Взаимодействие с core complex		[4]

Примечание. MLPA – мультиплексная амплификация лигазосвязанных проб; ПЦР в РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

щими агентами [15, 16]. При наличии мутаций в одном и том же гене этого не происходит. Такой подход позволяет лишь выявить ген, в котором произошла мутация, без ее точного определения. По этому принципу выделены основные группы – группы комплементарности: FA-A, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, -G, -I, -J, -L, -M, -N, -O. Для некоторых крайне редких вариантов они пока не обозначены. Клеточные линии для такого анализа получают путем культивирования лимфоцитов больного АФ с известной мутацией либо преимущественно генно-инженерным путем – трансфекцией ретровирусного вектора, экспрессирующего соответствующую форму протеина [16, 17].

Патогенез

Нарушение структуры ДНК является результатом воздействия как внешних, так и внутренних факторов. В клетке спонтанно происходит повреждение ДНК (распад оснований) в результате дезаминирования (гуанина, цитозина и аденина) или потеря пуриновых оснований – депуринизация. Кроме того, в процессах микросомального окисления и тканевого дыхания, а также в различных ферментативных реакциях образуются и могут накапливаться активные формы кислорода, кислородные радикалы и пероксиды – наиболее распространенные и хорошо изученные молекулы, повреждающие ДНК. Другим классом веществ, представляющих внутреннюю угрозу, являются эндогенные альдегиды, образующиеся в процессе перекисного окисления липидов, реакциях гликозилирования и при окислении радикалов некоторых свободных аминокислот. Особенно опасно для ДНК накопление формальдегида. К внешним факторам повреждения ДНК относятся ионизирующее и ультрафиолетовое облучение, воздействие химических мутагенов [18].

При воздействии как внутренних, так и внешних факторов повреждение ДНК происходит в результате алкилирования, окисления, восстановления, связывания с формальдегидными группами оснований. В итоге происходят изменения одного или нескольких оснований, вставки и делеции, образование тиминовых димеров, одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, образование поперечных связей (сшивок) между основаниями одной цепи или комплементарными цепями ДНК, между ДНК и белковыми молекулами [19].

Несмотря на это, в целом геном остается свободным от «ошибок», так как клетка имеет механизмы детекции и репарации поврежденной ДНК. Поврежденное основание может быть восстановлено непосредственно его заменой или обратной химической реакцией (direct repair), в других случаях необходимы более сложные процессы, обеспечивающие удаление поврежденного участка ДНК и достраивание правильной последовательности с использованием комплементарной цепи, редко – гомологичной хромосомы. Такая репарация ДНК – сложный многоступенчатый процесс взаимодействия нескольких каскадных путей.

Одни механизмы могут быть задействованы при исправлении различных повреждений, и сам процесс репарации так или иначе происходит на разных этапах клеточного цикла [19].

При АФ нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки (DNA interstrand cross-link), которые препятствуют работе репликационной вилки. Поперечные межхроматидные сшивки формируются как под воздействием продуктов естественного метаболизма клетки (в первую очередь эндогенных альдегидов, но также и активных форм кислорода), так и под воздействием химических веществ, в частности химиотерапевтических препаратов. К такому типу химических веществ относятся алкилирующие соединения, имеющие в своем составе 2 активные (в результате свободной валентности) алкильные группы, обеспечивающие им активное связывание с определенными основаниями. Это такие вещества, как цисплатин, митомицин С, азотистый иприт, псорален, диэпоксидбутан, мелфалан, циклофосфамид, мустарген, стрептозоцин и другие препараты этих групп. Они существенно различаются по химическому строению и повреждающему потенциалу. Алкилирующие агенты вызывают и другие повреждения ДНК, и поперечные межхроматидные сшивки составляют лишь небольшую их часть. Описаны алкилирующие агенты со специфичностью к определенным сайтам ДНК [20].

Протеины, функция которых нарушается при АФ, задействованы во всех этапах репарации межхроматидной поперечной сшивки. Этот сложный многоступенчатый процесс получил название FA-pathway, а протеины, задействованные в нем, – АФ-протеины [20, 77].

Ключевую роль в этом процессе играет моноубиквитинирование гена *FANCD2*, который координирует процессы вырезки поврежденных нуклеотидов, прямое достраивание поврежденного участка и гомологичную рекомбинацию [21]. Этот процесс схематично представлен на рис. 1–6.

При АФ клетка неспособна адекватно исправлять повреждения ДНК, накопление поломок которой может приводить к недостаточности кроветворения, аномалиям развития и предрасположенности к развитию опухолей.

Спектр мутаций

FA/CA. Мутации в гене *FANCA* самые распространенные и встречаются в 60–70 % случаев АФ [5, 25, 26]. Их разнообразие очень высоко относительно небольшого числа пациентов. Известно более 100 мутаций, из которых около трети приходится на точковые, еще треть представляют микроделеции, и около 40 % представлены крупными делециями [27–29]. Описаны также и малые дупликации [30].

По действию мутации в гене *FANCA* могут быть гипоморфными – т. е. приводить к частичной потере

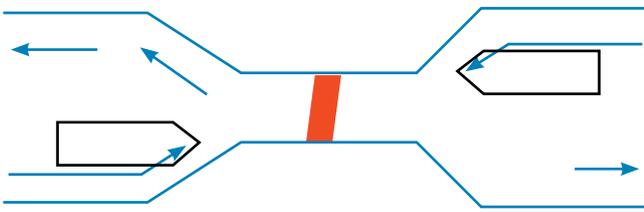


Рис. 1. Две репликационные вилки сходятся в месте образования межхроматидной поперечной сшивки

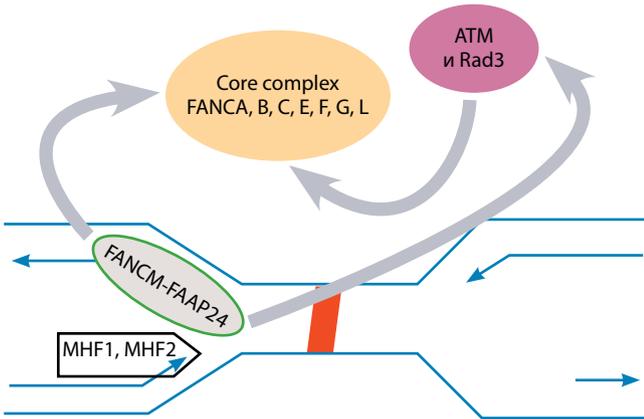


Рис. 2. Протеин FANCM подходит к месту повреждения и, образуя димер с FAAP24 (FA-associated protein 24 kDa), инициирует процесс репарации. Он привлекает к поврежденному участку комплекс факторов для стабилизации репликационной вилки (histone fold proteins 1 and 2, MHF1, MHF2); активирует сборку core complex; активирует ATR-опосредованный сигнальный путь, запускающий фосфорилирование протеинов, участвующих в развитии анемии Фанкони (АФ-протеинов), и контролирующей ход клеточного цикла (ATM и Rad3-mediated check-point signaling) [22, 23]. АФ-протеины образуют так называемый core complex (FANCA, B, C, E, F, G, L), в котором субъединица FANCL представляет собой убиквитинлигазу E3, которая катализирует процесс моноубиквитинирования (присоединение одной молекулы убиквитина) белков FANCD2 и FANCI

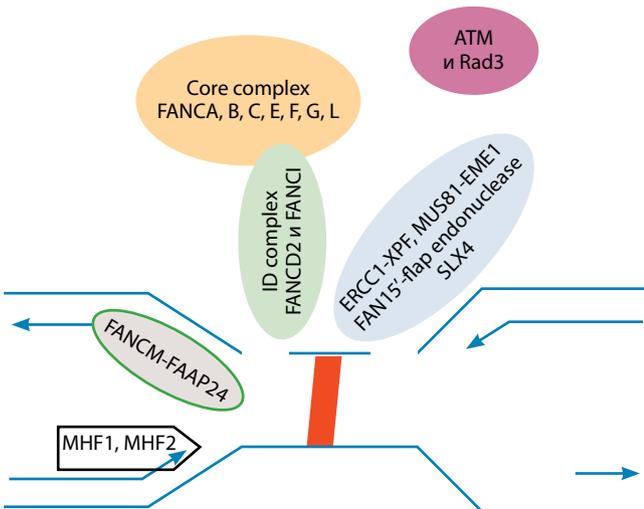


Рис. 3. Эксицизия (вырезание) нуклеотидов. Протеины FANCD2 и FANCI образуют гетеродимерный комплекс (ID-комплекс), моноубиквитинирование которого обеспечивает его перемещение к участку поврежденной ДНК [20, 21]. ID-комплекс непосредственно координирует эксцизию нуклеотидов поперечной сшивки из цепей ДНК, взаимодействуя с целым комплексом эндонуклеаз (ERCC1-XPF, MUS81-EME1, FANL1 5' flap endonuclease) и недавно открытым протеином FANCP (SLX4)

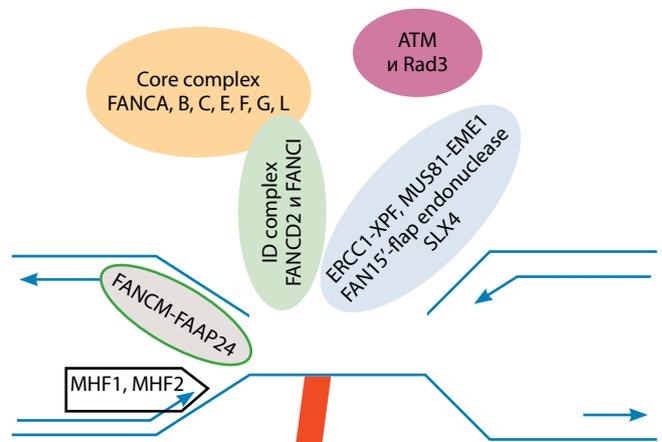


Рис. 4. В результате эксцизии на первой нити ДНК образуется двухцепочечный разрыв, на второй целой нити остается незакрепленный участок ДНК с поперечной сшивкой

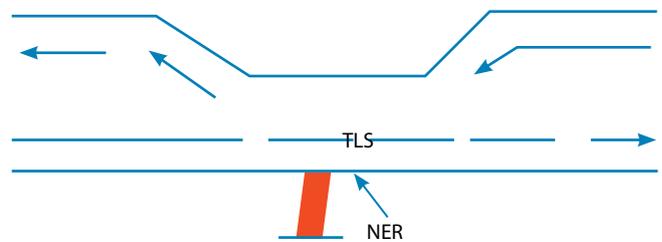


Рис. 5. На второй нити процесс репликации может продолжаться и последовательность достраивается (заполняется) комплементарно противоположной цепи путем прямого достраивания (translesion DNA synthesis, TLS). Незакрепленный участок ДНК с поперечной сшивкой затем удаляется с помощью механизма репарационной эксцизии нуклеотидов (NER)

функции белка, они характеризуются более мягкими клиническими проявлениями, однако большая часть мутаций вызывает полную потерю функции.

Ряд мутаций в гене *FANCA* имеет повышенную частоту распространения. Так, микроделеция в 38-м экзоне с.3788_3790delTCT – самая распространенная мутация при АФ в мире (20,7 % всех аллелей с мутацией). При этом она встречается у 80 % пациентов с АФ с Канарских островов, где частота встречаемости АФ достигает 1:16000 новорожденных. Кроме того, эта мутация встречается в 51 % случаев АФ в Бразилии. Для подтверждения «эффекта основателя» для данной мутации был проведен анализ гаплотипа пациентов путем изучения варибельных tandemных повторов и однонуклеотидных полиморфизмов гена *FANCA* у 28 пациентов с мутацией с.3788_3790delTCT из различных частей света. Все, за исключением 1 пациента, имели общего предка. По всей видимости, Канарские острова послужили местом происхождения и распространения заболевания из Европы в Америку, так как несколько веков назад практически все суда из Испании в Америку шли через Канарские острова [10]. Однако, учитывая, что эта мутация тем не менее составляет 2–5 % всех *FANCA*-мутаций, существует также и мнение, что она связана с явлением существования определенных участков генома с повышенной мута-

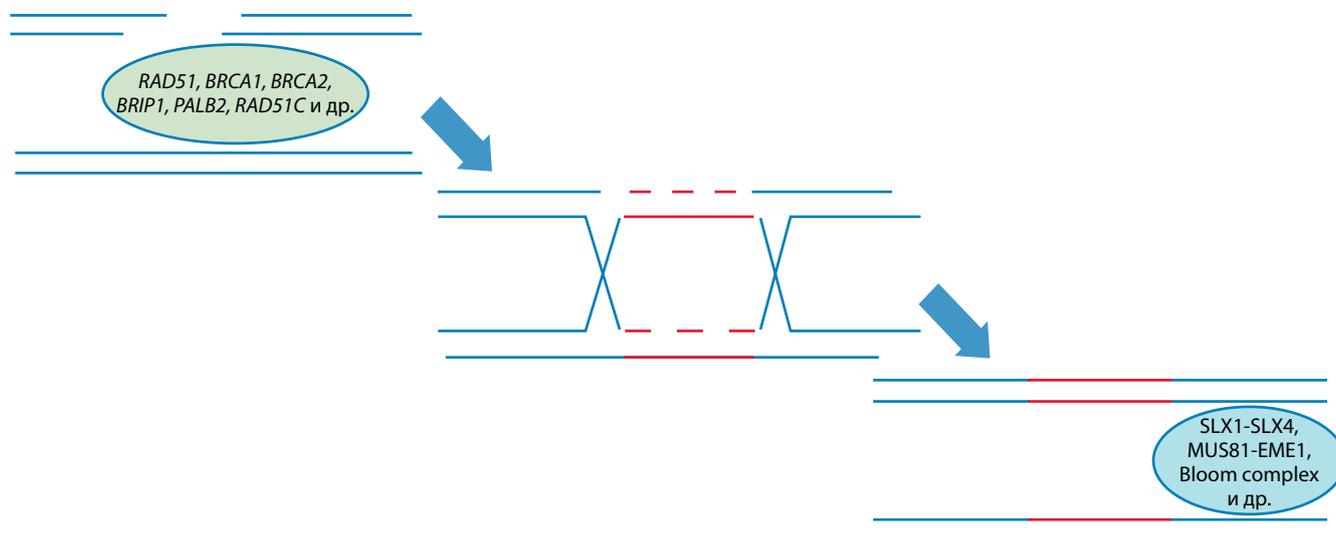


Рис. 6. Гомологичная рекомбинация. Образовавшийся на первой нити двухцепочечный разрыв исправляется путем гомологичной рекомбинации, ключевую роль в которой играют *RAD51*, *BRCA1*, *FANCD1 (BRCA2)*, *BRCA1*, взаимодействуя с другими протеинами – *FANCI (BRIP1 или BACH1)*, *FANCN (PALB2)*, *FANCP (SLX4)*, *FANCO (RAD51C)* [20, 21]. В качестве матрицы для восстановления последовательности может использоваться уже достроенная гомологичная цепь. При этом АФ-протеины тормозят процесс негомологичной рекомбинации, при которой двухцепочечные разрывы сшиваются с негомологичной последовательностью, приводя к дальнейшему накоплению ошибок

ционной способностью, так называемым hotspot [31]. Другой пример «эффекта основателя» – мутация с.295C>T, которую выявляют почти во всех случаях АФ у испанских цыган. При этом носительство этой мутации среди испанских цыган определено как 1:67 [10].

Функционально и фенотипически варианты мутаций в гене *FANCA* проявляются одинаково – в отличие от мутаций, например, в гене *FANCC*, когда клинические проявления при одном варианте мутации могут сильно различаться даже у сиблингов.

***FANCC*.** Мутации в гене *FANCC* встречаются в 10–15 % случаев АФ, почти 90 % случаев представлено двумя мутациями – с.711+4A>T и delG332 [32]. Самая частая мутация в гене *FANCC* – с.711+4A>T, ее выявляют в гомозиготном состоянии в 80 % случаев АФ у евреев ашкенази, и она проявляется сравнительно тяжелым фенотипом. Частота гетерозиготного носительства этой мутации среди евреев ашкенази достигает 40 % [33]. При этом встречаются и случаи спорадических вариантов.

Генотип *FANCC* с.711+4A>T также распространен среди больных АФ в Японии, однако имеет менее тяжелые фенотипические проявления [34]. В Нидерландах более чем 50 % случаев АФ – это гомозиготные носители мутации с.67delG (также известна как delG332), приводящей к сдвигу рамки считывания в гене *FANCC*. Фенотип, ассоциированный с этой мутацией, как и в случае других мутаций в экзоне 1 гена *FANCC*, имеет относительно легкие проявления. Эти пациенты редко имеют скелетные изменения, а недостаточность костного мозга проявляется в относительно позднем возрасте [35].

***FANCG*.** *FANCG* задействован в 10 % случаев АФ, встречаются практически все типы мутаций, за исключением крупных делеций [36, 37]. Клинически эти

случаи характеризуются более частым и быстрым развитием миелодисплазии или лейкоза [38]. Встречаются как спорадические случаи, так и этнически ассоциированный вариант – около 80 % случаев АФ у чернокожих южноафриканцев (Bantu-speakers) (Южная Африка, Свазиленд, Малави и Мозамбик) имеют мутацию 637_643delTACCGCC. Заболевание характеризуется частыми нарушениями пигментации кожи, слабовыраженными аномалиями развития и сравнительно поздними, но тяжелыми гематологическими проявлениями, обусловленными в том числе и поздним обращением к врачу [12].

Мутации остальных генов встречаются довольно редко, их спектр приведен в таблице.

Мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы (РМЖ). В редких случаях АФ и АФ-подобных синдромов выявляют биаллельные мутации в генах, известных как гены предрасположенности к развитию РМЖ, – *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C* и *FANCS/BRCA1*. Они осуществляют процесс гомологичной рекомбинации (наряду с другими генами) в ходе репарации двухцепочечных разрывов ДНК (FA/BRCA-pathway). В литературе описаны 35 случаев АФ с мутациями в *FANCD1/BRCA2* и 8 случаев – с мутациями в *FANCN/PALB2* [5, 43]. Особенностью заболевания с мутациями в генах *FANCD1/BRCA2* и *FANCN/PALB2* является развитие в раннем возрасте (медиана 2,2 года) опухолей мозга (медуллобластома), нефробластом, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [43–45]. Мутации в других генах описаны у крайне небольшого числа пациентов.

Имеют ли повышенный риск развития рака носители мутаций в генах АФ, является важным вопросом и направлением современных эпидемиологических исследований. Хорошо известно, что носительство

определенных гетерозиготных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *SLX4*, *XPE*, *PALB2* в той или иной степени ассоциировано с повышенным риском развития РМЖ, рака яичников, пищевода и ряда других [46]. В исследовании М. Verwick и соавт. (2007) было показано повышение частоты заболеваемости РМЖ у пожилых женщин с гетерозиготным носительством *FANCC* с.711+4A>Т мутации (эти пациентки являлись бабушками больных АФ), при том что в общей группе повышенного риска развития РМЖ выявлено не было [47]. Описаны единичные семейные случаи раннего развития РМЖ с мутациями в гене *BACH/BRIP/FANCI* [48].

При диагностике АФ и дальнейшем генетическом консультировании семьи необходимо точно выяснять семейный онкологический анамнез, особое внимание уделяя необычно раннему развитию ряда опухолей, двустороннему раку молочной железы, множественным опухолям.

Нарушение гемопоэза

Развитие костномозговой недостаточности связывают с повышенным апоптозом гемопоэтических клеток, однако истинные патогенетические механизмы костномозговой недостаточности при АФ мало изучены из-за сложности получения адекватной биологической модели развития заболевания. Последние исследования на ксенографтных моделях и *in vitro* показали, что в ответ на накопление нерепарированных поврежденных ДНК происходит активация p53 проапоптотического пути и запуск поздней p21(Cdkn1a)-зависимой блокировки клеточного цикла в фазе G0/G1 с последующей элиминацией ранних гемопоэтических предшественников из костного мозга [49]. Этот механизм начинает действовать в пренатальном периоде на этапе формирования пула стволовых клеток и ранних клеток-предшественников гемопоэза, что приводит к его значительному снижению. Накопление дефектов ДНК после рождения в результате различных физико-химических воздействий усугубляет нарушение гемопоэза. Кроме выраженного апоптоза ранних гематологических предшественников происходит нарушение базовых свойств стволовых кроветворных клеток — способности к самоподдержанию, пролиферации и дифференцировке в различные линии гемопоэза [50–52]. Генетическая нестабильность при АФ реализуется в повышенной частоте развития ряда опухолей, наиболее частые — ОМЛ/миелодисплазия и плоскоклеточный рак головы и шеи, слизистых оболочек рта и мочевого тракта — тканей, характеризующихся высокой пролиферативной активностью. Кумулятивная частота возникновения гематологических и негематологических опухолей к 40 годам составляет 33 и 28 % соответственно [1]. Для некоторых генетических вариантов (биаллельные мутации в гене *BRCA2*) характерно более частое и раннее развитие неоплазий (90 % развивают острый лейкоз к 7 годам) [45].

Лабораторная диагностика

Тест на ломкость хромосом. «Золотым стандартом» скрининга для выявления АФ был и остается тест с диэпоксидом (ДЭБ, DEB, 1,3-butadienediepoxyde) и его вариант с митомицином С (ММС) [53, 54]. Еще в начале изучения АФ было отмечено, что фибробласты и лимфоциты больных АФ в культуре клеток демонстрируют спонтанную повышенную ломкость хромосом. Значительные различия в уровне спонтанных аберраций у больных (вплоть до отсутствия таковых) требовали унифицированного и точного метода детекции. Позже была показана повышенная чувствительность клеток больных АФ к действию алкилирующих агентов, вызывающих поперечные сшивки между нуклеотидами, что препятствует образованию нормальной репликативной вилки для запуска процесса репарации ДНК, позже получивших общее название *interstrand cross-link agent*. На основании этого был предложен цитогенетический метод диагностики АФ: после обработки лимфоцитов или фибробластов алкилирующим веществом (в нелетальной для клеток концентрации) определяют частоту и спектр спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных аберраций [53, 54]. Обычно ставится несколько параллельных клеточных культур стимулированных фитогемагглютинином лимфоцитов периферической крови: без добавления алкилирующего агента (для определения спонтанного уровня аберраций) и с его добавлением в разной концентрации. Затем в метафазных пластинках подсчитывают число хромосомных разрывов. Для АФ характерны разрывы хромосом с образованием радиальных фигур, фрагментов, хромосомных и хроматидных разрывов, а также три- и тетрарадиалов (рис. 7). При анализе результатов учитывают число разрывов по отношению к числу проанализированных метафаз, процент клеток с разрывами и ряд других показателей. Необходимо отметить, что значения, при которых тест на ломкость хромосом считается положительным, в различных лабораториях варьируются [55].

Тест не имеет 100 % специфичности. Положительный тест на ломкость хромосом бывает у пациентов с синдромом Ниймегена (мутации в гене *NBS1*), син-

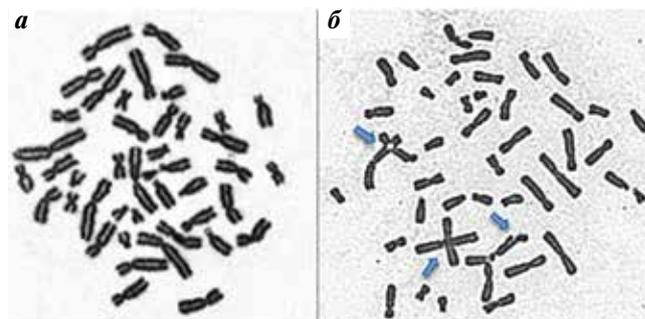


Рис. 7. Тест с диэпоксидом, метафазные пластинки: а — в норме; б — при положительном результате

дромом Робертса (мутации в гене *ESCO2*), Warsaw breakage syndrome (мутации в гене *DDX11*), синдромом Блюма (ген *BLM*), врожденном дискератозе и некоторых других синдромах [6–9]. В тоже время АФ-подобные синдромы могут оказаться действительно АФ с соответствующим генетическим дефектом.

Мозаицизм. Примерно у четверти пациентов при проведении теста на ломкость хромосом число клеток с характерными для АФ абберациями — хроматидными обменами с образованием три- и тетрарадиалов и фрагментами — не превышает диагностический порог. При этом клинические проявления могут быть характерными для АФ. Это проявление так называемого соматического мозаицизма — существования 2 популяций клеток: с нормальным фенотипом и с фенотипом АФ. Мозаицизм встречается в 10–30 % случаев, что может приводить к ложноотрицательным результатам анализа хромосомных поломок при высоком проценте нормальных клеток и потребовать проведения дополнительных диагностических тестов [56].

Показано, что к мозаицизму приводит дополнительная новая мутация или спонтанная реверсия врожденной мутации, приводящая к восстановлению пути репарации ДНК. Такие ревертированные клетки могут частично компенсировать костномозговую недостаточность. Реверсия может произойти в клетке-предшественнике гемопоэза или только в лимфоидном предшественнике [57]. Единых критериев определения мозаицизма при АФ нет, около 10 % пациентов имеют менее 50 % абберантных клеток [56, 57].

При подозрении на мозаицизм проводится исследование фибробластов кожи на ломкость хромосом. Если результаты теста по-прежнему неоднозначны, требуется более подробное генетическое тестирование [55].

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга. При кариотипировании клеток костного мозга могут быть обнаружены клональные хромосомные перестройки уже на стадии гипоплазии кроветворения. При прогрессировании в миелодиспластический синдром (МДС) или лейкоз частота клональных хромосомных поломок увеличивается. Самой частой перестройкой является моносомия 7. Спектр остальных перестроек довольно разнообразен, однако специфичные для ОМЛ транслокации встречаются достаточно редко. Для АФ характерны перестройки: *add1q*, *add3q*, моносомия 7. В редких случаях клональная амплификация *3q26–q29* может быть отмечена до развития МДС или ОМЛ, однако риск прогрессирования в ОМЛ у таких пациентов крайне высок [58, 59].

Проточная цитофлуориметрия. Блокировка клеточного цикла. Выявление накопления мононуклеарных клеток периферической крови в фазе G2/M клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии (более 20 %) — дополнительный метод исследования в случае сомнительных результатов теста на ломкость хромосом. Обработка клеток алкилирующими агентами помимо характерных хромосомных поломок инду-

цирует остановку клеточного цикла в фазе G2. В данном тесте фибробласты кожи напрямую экспонируются с ММС, АФ подозревается, когда большая фракция клеток аккумулярована в фазе G2 [15].

Определение группы комплементации (см. также выше). Такой анализ возможен в лаборатории, обладающей достаточным опытом и специализацией. Исследование это довольно трудоемкое, а результаты необходимо подтверждать секвенированием гена. Его применяют для определения гена, в котором произошла мутация, и для подтверждения патогенности новых мутаций, по своей сути он больше может быть отнесен к функциональным тестам.

Секвенирование по Сэнгеру долгие годы было основным методом определения мутаций при АФ. Учитывая значительные размеры генов, секвенирование каждого из них представляет довольно трудоемкий и дорогостоящий процесс. Его обычно проводили после анализа на группу комплементации, предварительно определив вероятный ген. Анализ нуклеотидной последовательности для всех известных АФ-генов затруднен количеством возможных мутаций в каждом, их разнообразием, в том числе в виде крупных инсерций или делеций (*indel*-мутации). Их длина может варьировать от одного до нескольких сотен и даже тысяч нуклеотидных оснований, что подразумевает использование совершенно разных методов молекулярно-генетического исследования [60].

Метод MLPA (мультиплексная амплификация лигазносвязанных проб) предназначен для определения делеций и амплификаций определенных последовательностей гена длиной до нескольких десятков нуклеотидов. Одновременно может быть исследовано до 60 таких последовательностей, что позволяет выявить как сравнительно небольшие делеции, так и делеции отдельных экзонов и целого гена. Метод MLPA используют для инициального скрининга делеции в гене *FANCA*, параллельно ген *FANCA* полностью секвенируют. Если пациент мужского пола — исследуют на наличие делеций ген *FANCB* [60]. Выпущены коммерческие наборы для исследования *FANCA*, *FANCD2*, *PALB*, *RAD50*, *RAD51*. Выявленные делеции желательно подтвердить вторым методом. При этом методы, которые могут быть использованы, требуют индивидуальной разработки в каждом конкретном случае: количественная ПЦР, ПЦР длинных фрагментов (*long range PCR*) и хромосомный микроматричный анализ.

Высокопроизводительное секвенирование. Метод, позволяющий одномоментно анализировать от нескольких генов до полного генома, — наиболее подходящий для определения мутаций при АФ. Возможны несколько подходов. Первый — секвенирование экзона, позволяет получить максимальный объем информации [61, 62, 65]. Второй подход подразумевает секвенирование ограниченного числа интересующих и уже описанных в литературе генов (таргетное ресеквенирование), список которых можно дополнять или мо-

делировать в соответствии с потребностями исследования. Современные коммерческие панели генов, как правило, помимо генов АФ включают большое число генов, ответственных за развитие других врожденных синдромов, в том числе и АФ-подобных. Внедрение в практику высокопроизводительного секвенирования позволяет избежать последовательного трудоемкого исследования каждого из известных генов методом секвенирования по Сэнгеру, однако пока не позволяет с должной уверенностью выявить крупные делеции и дупликации (CNV – вариации числа копий генов). Найденные мутации требуют подтверждения одним из подходящих других методов. При обнаружении новых мутаций необходимо подтверждение их патогенности в функциональном тесте и др. [61, 63, 64].

Стратегия генетического скрининга при диагностике

В соответствии с рекомендациями [3] стратегия молекулярно-генетического исследования на сегодняшний день должна включать следующие этапы.

А. Тест на ломкость хромосом положительный

1. Целевой скрининг мутаций для некоторых популяционных групп.
2. Выявление наиболее частых делеций гена *FANCA* методом MLPA.
3. Исследование известных генов АФ методом высокопроизводительного секвенирования.
4. Исследование CNV одним из доступных методов.

Б. Тест на ломкость хромосом отрицательный

1. Продолжение молекулярно-генетического поиска только при строгих клинических показаниях.

В. Тест на ломкость хромосом неоднозначный

1. Тест на ломкость хромосом в фибробластах кожи.
2. Исследование методом высокопроизводительного секвенирования или другим методом мутаций генов, характерных для других синдромов нестабильности генома со сходным фенотипом.

Если мутации не были обнаружены вышеперечисленными способами, проводят секвенирование полного экзона/генома, что является частью уже научно-исследовательской работы.

Подходы, которые используют для молекулярно-генетического анализа АФ, частота встречаемости,

клинические и демографические особенности представлены в таблице.

Пренатальная диагностика

Пренатальная и преимплантационная диагностика должна проводиться в первую очередь в семьях, где ранее установлены патогенетические мутации. В этом случае проводится целенаправленный поиск известной мутации. Исследование планируется заранее в специализированной лаборатории. Материалом для диагностики служат клетки плода, получаемые путем биопсии ворсин хориона на 10–12-й неделе беременности. Следует помнить, что генетический анализ занимает определенное время (не менее 2–3 нед). Если нет возможности провести молекулярно-генетическое исследование, возможно выполнение теста на ломкость хромосом клеток ворсин хориона на 10–12-й неделе беременности либо при амниоцентезе (15–18-я неделя). Однако молекулярно-генетическое исследование предпочтительнее. Иногда АФ может быть заподозрена при ультразвуковом исследовании и косвенно подтверждена путем исследования мутаций у родителей [66].

Заключение

В последние годы АФ является предметом интенсивных исследований, прежде всего в области репарации ДНК. Многие открытия привели к пониманию канонического пути, где все протеины, связанные с развитием АФ, функционируют последовательно в различных комплексах для репарации повреждений межнитевых поперечных сшивок ДНК. Развиваются и исследования детальной архитектуры этих путей. Вопрос о том, как дефектный процесс репарации ДНК приводит к тому или иному фенотипу, пока до конца не решен.

Для оптимизации диагностики АФ все пациенты должны быть направлены на генетическое консультирование совместно с их родителями и родственниками. Анализ на наличие мутаций должен выполняться всем sibлингам пациента, особенно при планировании трансплантации стволовых кроветворных клеток, а также в семьях, планирующих иметь детей. К сожалению, сейчас в России нет регистра пациентов с АФ, обследование пациентов не всегда проводится в соответствии с рекомендованным алгоритмом, генетическая диагностика находится на этапе становления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kutler D.I., Singh B., Satagopan J. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101(4):1249–56. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2170.
2. Rosenberg P.S., Tamary H., Alter B.P. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A* 2011;155A(8):1877–83. DOI: 10.1002/ajmg.a.34087.
3. Fanconi Anemia: Guidelines for diagnostic and management. Fourth edition 2014 Fanconi Anemia Research Fund, Inc., Eugene, Oregon, 2014.
4. Rickman K.A., Lach F.P., Abhyankar A. et al. Deficiency of UBE2T, the E2 Ubiquitin

- Ligase Necessary for FANCD2 and FANCI Ubiquitination, Causes FA-T Subtype of Fanconi Anemia. *Cell Rep* 2015;12(1):35–41. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.014.
5. Auerbach A.D. The Rockefeller University Fanconi anemia mutation database, 2015.
6. Gennery A.R., Slatter M.A., Bhattacharya A. et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. *Clin Immunol* 2004;113(2):214–9. DOI: 10.1016/j.clim.2004.03.024.
7. New H.V., Cale C.M., Tischkowitz M. et al. Nijmegen breakage syndrome diagnosed as Fanconi anaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):494–9. DOI: 10.1002/pbc.20271.
8. van der Lelij P., Chrzanowska K.H., Godthelp B.C. et al. Warsaw breakage syndrome, a cohesinopathy associated with mutations in the XPD helicase family member DDX11/ChIR1. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):262–6. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.008.
9. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2006;63–71.
10. Castella M., Pujol R., Callén E. et al. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood* 2011;117(14):3759–69. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299917.
11. Kutler D.I., Auerbach A.D. Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004;3(3–4):241–8. DOI: 10.1007/s10689-004-9565-8.
12. Morgan N.V., Essop F., Demuth I. et al. A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa. *Blood* 2005;105(9):3542–4. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3968.
13. Callén E., Casado J.A., Tischkowitz M.D. et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood* 2005;105(5):1946–9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2588.
14. Park J., Kim M., Jang W. et al. Founder haplotype analysis of Fanconi anemia in the Korean population finds common ancestral haplotypes for a FANCG variant. *Ann Hum Genet* 2015;79(3):153–61. DOI: 10.1111/ahg.12097.
15. Pulsipher M., Kupfer G.M., Naf D. et al. Subtyping analysis of Fanconi anemia by immunoblotting and retroviral gene transfer. *Mol Med* 1998;4:468. PMID: 9713825.
16. Fu K.L., Thuss P.C., Fujino T. et al. Retroviral gene transfer for the assignment of Fanconi anemia (FA) patients to a FA complementation group. *Hum Genet* 1998;102(2):166–9. PMID: 9521584.
17. Chandra S., Levran O., Jurickova I. et al. A rapid method for retrovirus-mediated identification of complementation groups in Fanconi anemia patients. *Mol Ther* 2005;12(5):976–84. DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.04.021.
18. Taniguchi T., D'Andrea A.D. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006;107(11):4223–33. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4240.
19. Kee Y., D'Andrea A.D. Expanded roles of the Fanconi anemia pathway in preserving genomic stability. *Genes Dev* 2010;24(16):1680–94. DOI: 10.1101/gad.1955310.
20. Kim H., D'Andrea A.D. Regulation of DNA cross-link repair by the Fanconi anemia/BRCA pathway. *Genes Dev* 2012;26(13):1393–408. DOI: 10.1101/gad.195248.112.
21. Sigismund S., Polo S., Di Fiore P.P. Signaling through monoubiquitination. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004;286:149–85. PMID: 15645713.
22. Ciccio A., Ling C., Coulthard R. et al. Identification of FAAP24, a Fanconi anemia core complex protein that interacts with FANCM. *Mol Cell* 2007;25(3):331–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.01.003.
23. Collis S.J., Ciccio A., Deans A.J. et al. FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell* 2008;32:313–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.10.014.
24. Collis S.J., Boulton S.J. FANCM: fork pause, rewind and play. *EMBO J* 2010;29(4):703–5. DOI: 10.1038/emboj.2009.415.
25. Apostolou S., Whitmore S.A., Crawford J. et al. Fanconi anaemia/Breast cancer consortium. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat Genet* 1996;14:324–8. DOI: 10.1038/ng1196-324.
26. Lo Ten Foe J.R., Rooimans M.A., Bosnoyan-Collins L. et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat Genet* 1996;14:320–3. DOI: 10.1038/ng1196-320.
27. Levran O., Erlich T., Magdalena N. et al. Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13051–6. PMID: 9371798.
28. Morgan N.V., Tipping A.J., Joenje H., Mathew C.G. High frequency of large intragenic deletions in the Fanconi anemia group A gene. *Am J Hum Genet* 1999;65:1330–41. DOI: 10.1086/302627.
29. Wijker M., Morgan N.V., Herterich S. et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. *Eur J Hum Genet* 1999;7:52–9. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200248.
30. Savino M., Ianzano L., Strippoli P. et al. A mutations of the Fanconi anemia group A gene (FAA) in Italian patients. *Am J Hum Genet* 1997;61(6):1246–53. DOI: 10.1086/301632.
31. Auerbach A.D. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 2009;668(1–2):4–10. DOI: 10.1016/j.mrfimm.2009.01.013.
32. Strathdee C.A., Gavish H., Shannon W.R., Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 1992;356:763–7. DOI: 10.1038/356763a0.
33. Gillio A.P., Verlander P.C., Batish S.D. et al. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1997;90:105–10. PMID: 9207444.
34. Futaki M., Yamashita T., Yagasaki H. et al. The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 2000;95:1493–8. PMID: 10666230.
35. Yamashita T., Wu N., Kupfer G. et al. The Clinical variability of Fanconi Anemia (Type C) results from expression of an amino terminal truncated FAC polypeptide with partial activity. *Blood* 1996;87:4424. PMID: 8639804.
36. de Winter J.P., Rooimans M.A., van Der Weel L. et al. The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet* 2000;24:15–6. DOI: 10.1038/71626.
37. Demuth I., Wlodarski M., Tipping A.J. et al. Spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group G gene, FANCG/XRCC9. *Eur J Hum Genet* 2000;8:861–8. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200552.
38. Faivre L., Guardiola P., Lewis C. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000;96:4064–70. PMID: 11110674.
39. Meetei A.R., Levitus M., Xue Y. et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet* 2004;36:1219–24. DOI: 10.1038/ng1458.
40. Timmers C., Taniguchi T., Hejna J. et al. Positional cloning of a novel Fanconi Anemia gene, FANCD2. *Mol Cell* 2001;7:241. PMID: 11239453.
41. Meetei A.R., de Winter J.P., Medhurst A.L. et al. A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet* 2003a;35:165–70. DOI: 10.1038/ng1241.
42. Meetei A.R., Medhurst A.L., Ling C. et al. A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet* 2005;37:958–63. DOI: 10.1038/ng1626.
43. Reid S., Schindler D., Hanenberg H. et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet* 2007;39:162–4. DOI: 10.1038/ng1947.
44. Hirsch B., Shimamura A., Moreau L. et al. Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 2004;103:2554–9. DOI: 10.1182/blood-2003-06-1970.
45. Wagner J.E., Tolar J., Levran O. et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004;103:3226–9. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3138.
46. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a hu-

- man cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010;42:410–4. DOI: 10.1038/ng.569.
47. Berwick M., Satagopan J.M., Ben-Porat L. et al. Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res* 2007;67(19):9591–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1501.
48. Cantor S.B., Bell D.W., Ganesan S. et al. BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. *Cell* 2001;105(1):149–60. PMID: 11301010.
49. Ceccaldi R., Parmar K., Mouly E. et al. Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell* 2012;11(1):36–49. DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.013.
50. Vanuytsel K., Cai Q., Nair N. et al. FANCA knockout in human embryonic stem cells causes a severe growth disadvantage. *Stem Cell Res* 2014;13(2):240–50. DOI: 10.1016/j.scr.2014.07.005.
51. Yung S.K., Tilgner K., Ledran M.H. et al. Brief report: human pluripotent stem cell models of fanconi anemia deficiency reveal an important role for fanconi anemia proteins in cellular reprogramming and survival of hematopoietic progenitors. *Stem Cells* 2013;31(5):1022–9. DOI: 10.1002/stem.1308.
52. Kamimae-Lanning A.N., Goloviznina N.A., Kurre P. Fetal origins of hematopoietic failure in a murine model of Fanconi anemia. *Blood* 2013;121(11):2008–12. DOI: 10.1182/blood-2012-06-439679.
53. Auerbach A.D. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol* 1993;21:731–3. PMID: 8500573.
54. Cervenka J., Arthur D., Yasis C. Mitomycin C test for diagnostic differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi anemia. *Pediatrics* 1981;67:119–27. PMID: 7243420.
55. Short protocols in human genetics, Unit 8.7, 2004, John Wiley and Sons.
56. Lo Ten Foe J.R., Kwee M.L., Roomans M.A. et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 1997;5(3):137–48. PMID: 9272737.
57. Gregory J.J. Jr., Wagner J.E., Verlander P.C. et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(5):2532–7. DOI: 10.1073/pnas.051609898.
58. Tönnies H., Huber S., Kuhl J.S. et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003;101(10):3872–4. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3243.
59. Cioc A.M., Wagner J.E., MacMillan M.L. et al. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol* 2010;133:92–100. DOI: 10.1309/AJCP7W9VMJENZOVG.
60. Gille J.J., Floor K., Kerkhoven L. et al. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and PCR-Based Sanger Sequencing. *Anemia* 2012;2012:1–14. DOI: 10.1155/2012/603253.
61. Knies K., Schuster B., Ameziane N. et al. Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One* 2012;7(12):e52648. DOI: 10.1371/journal.pone.0052648.
62. Ameziane N., Sie D., Dentre S. et al. Diagnosis of fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia* 2012;2012:132856.
63. Rogers K.J., Fu W., Akey J.M., Monnat R.J. Global and disease-associated genetic variation in the human Fanconi anemia gene family. *Hum Mol Genet* 2014;23(25):6815–25. DOI: 10.1093/hmg/ddu400.
64. De Rocco D., Bottega R., Cappelli E. et al. Molecular analysis of Fanconi anemia: the experience of the Bone Marrow Failure Study Group of the Italian Association of Pediatric Onco-Hematology. *Haematologica* 2014;99(6):1022–31. DOI: 10.3324/haematol.2014.104224.
65. Chandrasekharappa S.C., Lach F.P., Kimble D.C. et al. Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia. *NISC Comparative Sequencing Program. Blood* 2013;121(22):e138–48. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474585.
66. Merrill A., Rosenblum-Vos L., Driscoll D.A. et al. Prenatal diagnosis of Fanconi anemia (Group C) subsequent to abnormal sonographic findings. *Prenat Diagn* 2005;25(1):20–2. DOI: 10.1002/pd.1055.
67. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S. et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002;297:606–9. DOI: 10.1126/science.1073834.
68. Dorsman J.C., Levitus M., Rockx D. et al. Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol* 2007;29:211–8. PMID: 17452773.
69. Smogorzewska A., Matsuoka S., Vinciguerra P. et al. Identification of the FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell* 2007;129:289–301. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.009.
70. Vaz F., Hanenberg H., Schuster B. et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010;42:406–9. DOI: 10.1038/ng.570.
71. Kim Y., Lach F.P., Desetty R. et al. Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia. *Nat Genet* 2011;43:142–6. DOI: 10.1038/ng.750.
72. Seal S., Thompson D., Renwick A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:1239–41. DOI: 10.1038/ng1902.
73. Bogliolo M., Schuster B., Stoepker C. et al. Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet* 2013;92:800–6. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.002.
74. Ameziane N., May P., Haitjema A. et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun* 2015;6:8829. DOI: 10.1038/ncomms9829.
75. Domchek S.M., Tang J., Stopfer et al. Biallelic deleterious BRCA1 mutations in a woman with early-onset ovarian cancer. *Cancer Discov* 2012;3:399–405. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0421.
76. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993;362(6422):709–15. DOI: 10.1038/362709a0.
77. Muniandy P.A., Liu J., Majumdar A. et al. DNA interstrand crosslink repair in mammalian cells: step by step. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2010;45(1):23–49. DOI: 10.3109/10409230903501819.

Препараты класса ингибиторов протеасом: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы и собственные данные)

А.А. Рукавицын, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;
Россия, 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Анатолий Анатольевич Рукавицын rukavitsin46@gmail.com

Множественная миелома — клональная В-клеточное злокачественное новообразование с клональной пролиферацией атипических плазматических клеток в основном в костном мозге, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины и/или легкие цепи. История развития лекарственной терапии насчитывает более 50 лет. После открытия убиквитинзависимого механизма гибели клетки основные режимы терапии стали включать бортезомиб. В то же время группа препаратов — ингибиторов протеасом непрерывно развивается, тем самым открывая дополнительные терапевтические опции в отношении рецидивирующих/рефрактерных форм.

Ключевые слова: множественная миелома, ингибиторы протеасом, убиквитинзависимый протеасомный путь, новые перспективы лечения множественной миеломы, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, маризомиб, Велкейд, Бартизар

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-86-89

Proteasome inhibitors: situation and prospects (literature review and own data)

A.A. Rukavitsyn, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya, Moscow, 105094, Russia

Multiple myeloma is a clonal B-cell malignancy characterized by proliferation of plasma cells that accumulate mainly in bone marrow and usually secrete monoclonal Ig and/or Ig light chains. The history of therapy development in this disease has more than 50 years. After ubiquitin-proteasome system of apoptosis become apparent bortezomib has been included in the mains therapy regimes. Simultaneously, the group of proteasome-inhibitor drugs is continually developing and opening more therapeutic options in refractory or relapse forms.

Key words: multiple myeloma, proteasome inhibitors, ubiquitin-proteasome system, new treatment of multiple myeloma, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib, Velcade, Bortezar

Множественная миелома (ММ) — злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с клональной пролиферацией атипических плазматических клеток в костном мозге или в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины и/или легкие цепи. ММ входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови — 10 % всех гемобластозов. Впервые заболевание было охарактеризовано в 1844 г. S. Solly как размягчение костей с инфильтрацией костного мозга [1]. Несмотря на длительное изучение ММ, хорошее понимание патогенетических механизмов возникновения и течения болезни, данная нозология продолжает оставаться неизлечимой.

Первым химиотерапевтическим средством, показавшим эффективность в лечении ММ, был уретан. В 1947 г. описано исчезновение протеинурии и уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге у больного, получавшего этот препарат. Однако дальнейшие исследования показали, что терапия уретаном не привела к достоверному увеличению продол-

жительности жизни пациентов. В 1958 г. группа ученых из Онкологического центра АМН СССР под руководством акад. Н.Н. Блохина синтезировала сарколизин (мелфалан). С введением в медицинскую практику мелфалана средняя продолжительность жизни больных ММ достигла 36 мес [2]. В течение следующих 4 десятилетий «золотым стандартом» лечения этого заболевания считалась комбинация мелфалана с преднизолоном — протокол МР. В 1984 г. В. Barlogie был предложен протокол VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), который успешно применяли долгие годы.

Развитие лекарственной терапии ММ претерпело сильные изменения с момента открытия в 2002 г. механизма внутриклеточных апоптотических сигнальных передач, опосредованных через убиквитинзависимую деградацию белка и взаимодействие протеасом с комплексом NF-κB. После данного открытия был синтезирован препарат бортезомиб (C₉H₂₅BN₄O₄), основная функция которого — обратимо ингибировать 26S-протеасому, регулируя тем самым внутриклеточ-

ный распад белков. В доклинических исследованиях было показано, что бортезомиб селективно и обратимо связывается с протеасомами и ингибирует деградацию внутриклеточных протеинов, в том числе и I κ B, прерывая тем самым взаимодействие опухолевых клеток с клетками стромы, которое необходимо для развития ММ.

В период с 2003 по 2005 г. был проведен ряд широкомасштабных многоцентровых клинических исследований бортезомиба в лечении больных с рецидивирующей и резистентной ММ: SUMMIT ($n = 193$), CREST ($n = 193$), APEX ($n = 669$). После публикации результатов III фазы исследования APEX, в котором убедительно продемонстрированы преимущества бортезомиба перед пульс-терапией дексаметазоном у пациентов с рецидивами/рефрактерностью ММ, бортезомиб стал первым ингибитором протеасом, утвержденным для терапии ММ. В исследование было включено 669 больных, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. Общий ответ (ОО) на терапию бортезомибом составил 38 %, полная ремиссия (ПР) – 6 % с медианой выживаемости до прогрессирования 6,2 мес и 1-летней общей выживаемостью (ОВ) 80 %, в то время как при использовании высоких доз дексаметазона эти показатели были существенно ниже – 3,5 мес и 67 % соответственно. При дальнейшем наблюдении за больными ОО при применении бортезомиба достиг 43 %, а среди больных с первым рецидивом – 51 %. Медиана ОВ составила 29,8 мес против 23,7 мес в группе с дексаметазоном. Обращал на себя внимание тот факт, что улучшение ОВ произошло, несмотря на то что 60 % больных группы с дексаметазоном переведены в группу лечения бортезомибом [3]. Кроме того, проанализирована эффективность лечения больных с учетом факторов неблагоприятного прогноза (возраст > 65 лет, высокий уровень β 2-микроглобулина, рефрактерность к предыдущей терапии). У всех категорий больных эффективность лечения бортезомибом была гораздо выше. В 2003 г. Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (Food and Drug Administration) утвердило первый препарат из класса ингибиторов протеасом бортезомиб в качестве терапии рефрактерных/рецидивирующих форм ММ. С тех пор бортезомиб стал основным препаратом для терапии всех стадий ММ.

В России бортезомиб зарегистрирован с 2006 г., протокол VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) является наиболее используемым режимом для терапии ММ. Добавление бортезомиба к стандартному курсу МР значительно увеличивало частоту ПР (с 4 до 30 %), ОО (с 35 до 71 %), а также время до прогрессирования (с 16,6 до 24,0 мес), что было продемонстрировано в исследовании VISTA у 682 пациентов с ММ после 9 шестинедельных курсов МР с бортезомибом ($n = 344$) или без него ($n = 338$) [4]. В то же время у некоторых пациентов нет ответа на терапию бортезомиб-содержащими программами или быстро развивается

резистентность. Также прием бортезомиба, как и большинства лекарственных препаратов, имеет побочные эффекты, из которых наиболее часто встречается полинейропатия, наблюдающаяся при длительном применении почти у половины больных [5]. Этот факт послужил поводом для исследования других препаратов из группы ингибиторов протеасом.

Наиболее изученный из группы ингибиторов протеасом II поколения – препарат карфилзомиб, который показал свою эффективность при двойной рефрактерности (к бортезомибу и леналидомиду). При использовании карфилзомиба в монорежиме ОО достигнут у 52 % бортезомиб-наивных больных с рецидивами [6], а у рефрактерных к бортезомибу – приблизительно у 20 % [7]. Карфилзомиб показал преимущество в терапии ММ, ассоциированной с высоким цитогенетическим риском: транслокации (4;14), (14;16) и делеция хромосомы 17, что было продемонстрировано в III фазе клинического исследования [8]. Пациенты ($n = 417$) были стратифицированы на 2 группы: высокий риск ($n = 100$) и стандартный риск ($n = 317$). В каждой группе больные были поделены на 2 равные подгруппы и получали либо лечение в режиме KLD (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) либо LD (леналидомид, дексаметазон). Для пациентов, имевших высокий цитогенетический риск, получавших терапию по протоколу KLD, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 23,1 мес, что на 9 мес выше, чем в группе больных, получавших LD. Для пациентов со стандартным риском протокол KLD на 10 мес улучшал ВБП. Общий ответ в группе высокого риска составил 79,2 % против 59,6 %, в группе стандартного риска – 91,2 и 73,5 % для KLD и LD соответственно. Таким образом, терапия карфилзомибом достоверно увеличивает ВБП как у пациентов со стандартным риском, так и у больных с высоким цитогенетическим риском. В исследовании H. Ludwig и соавт. в 2 равные группы были включены 315 пациентов с рефрактерной ММ. В результате карфилзомиб по сравнению со стероидной терапией и циклофосфаном показал одинаковую 10-месячную ВБП и улучшенную на 7,5 % ОВ [9]. В исследовании III фазы ($n = 792$) на 2 равных когортах пациентов продемонстрировано значительное увеличение ВБП в группе KLD по сравнению с группой LD: 26,3 мес против 17,6 мес соответственно [10]. Также за медиану наблюдения 32,3 мес добавление карфилзомиба увеличивало и ОВ на 8,5 %, а ОО составил 31,8 и 9,3 % в пользу группы с карфилзомибом.

Первым пероральным протеасомным ингибитором является иксазомиб (MLN-9708). В комбинации с дексаметазоном во II фазе исследования [11] иксазомиб показал эффективность в терапии рефрактерных форм ММ ($n = 32$) у пациентов, получивших 1–7 предыдущих циклов химиотерапии (ХТ). Частичная ремиссия или более высокий результат был достигнут у 34 % больных. Данные результаты оказались весьма перспективными, и через год в III фазе клинического

исследования [12] иксазомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном продемонстрировал лучшие результаты, чем аналогичная группа с плацебо. ОО составил 78 % против 72 %, частичный ответ (ЧО) – 20,6 мес против 14,7 мес в пользу иксазомиба ($n = 722$), медиана наблюдения составила 23 мес. В монотерапии иксазомиб продемонстрировал небольшую активность среди рецидивирующих/рефрактерных больных ММ (15 %), однако отмечена низкая частота выраженной периферической нейропатии [13].

Перспективным преемником препаратов группы обратимых ингибиторов протеасом является маризомиб (NPI-0052), он входит во II генерацию протеасомных ингибиторов, которая имеет уникальную способность угнетать все 3 патогенетических пути активации протеасом. В преclinical исследованиях маризомиб показал возможность преодоления резистентности к талидомиду и дексаметазону, сравнимую с бортезомибом. В случае с перевиваемой ММ у мышей маризомиб значительно снижал объем опухолевой массы [13], причем эффект был дозозависимым [14]. Пока данный препарат проходит I фазу клинических исследований.

Несмотря на расширяющийся выбор протеасомных ингибиторов, бортезомиб отдельно и в комбинации с другими противоопухолевыми агентами остается лидером по основным показателям контроля заболевания. В России имеется ряд аналогов бортезомиба, один из них – препарат Бартизар (Россия), интерес к которому вызван ввиду его доступности и удобства использования.

С целью сравнения Бартизара с оригинальным препаратом Велкейд (Янссен-Силаг, США) в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с 1 сентября 2015 г. по 1 августа 2016 г. проводилось сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Бартизар и препарата Велкейд у пациентов с ММ. В исследование включались пациенты с впервые выявленной ММ, в сыворотке крови и/или моче которых методом иммунофиксации был обнаружен парапротеин. Лечение завершили 10 пациентов: 8 мужчин, 2 женщины; возраст 43–77 лет (медиана возраста 60 лет). Двое дебютировали с III стадией, 5 – со II и 3 – с I. У 4 из них отмечено секретирование IgG (κ), у 1 – IgA (κ), у 3 – IgA (κ) и BJ (κ), у 1 – IgG (λ) и BJ (λ), у 1 – IgG (κ) и BJ (κ). Длительность наблюдения составила 11 мес.

В качестве 1-й линии ХТ использовалась программа VD (Бартизар 1,3 мг/м² подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни

каждого 21-дневного цикла и дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4-й, 8–11-й день 1-го цикла, в остальных курсах только в 1–4-й дни). После завершения 6-го курса проводили итоговую оценку ответа на лечение на основании Единых критериев ответа на терапию ММ (IMWG). В результате лечения ПР была достигнута у 5 (50 %) больных, очень хороший ЧО зарегистрирован у 2 (20 %), еще у 2 (20 %) – ЧО и у 1 (10 %) – стабилизация заболевания (в исследование включались пациенты, не имевшие факторов плохого прогноза). За период лечения и наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных явлений.

Дополнительно оценивали такие параметры, как изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании формулы Кокрофта–Голта для пациентов, имевших в дебюте снижение СКФ < 30 мл/мин ($n = 6$), количество плазматических клеток в костномозговом пунктате для всех больных, степень анемии для пациентов, имевших на момент начала терапии снижение уровня гемоглобина ($n = 7$). В результате из 7 участников со снижением СКФ 4 (57 %) завершили лечение в стадии компенсированной почечной недостаточности (СКФ 30–50 мл/мин), 3 (28 %) – без признаков почечной недостаточности (СКФ > 50 мл/мин). У всех больных, участвовавших в исследовании, цитологически было подтверждено снижение уровня плазматической инфильтрации костного мозга. Четверо больных на момент включения в исследование имели анемию средней степени тяжести, 3 – легкой степени; при последнем визите только у 2 сохранялась анемия легкой степени.

По данным ретроспективного исследования, куда были включены 163 пациента с впервые диагностированной ММ, которые в качестве 1-й линии получали протокол VD (Велкейд и дексаметазон), ОО был достигнут у 66 %, включая 8 % ПР и 29 % очень хороших ЧО. Из 58 больных, имевших на момент включения СКФ < 50 мл/мин, у 24 регистрировался почечный ответ [15].

Таким образом, бортезомиб в настоящее время является препаратом выбора в составе комплексной терапии ММ при любой стадии заболевания. Ингибиторы протеасом II и последующих поколений могут быть эффективными для терапии ММ при резистентности к бортезомибсодержащим программам. Препарат Бартизар (Россия) имеет сравнимые с препаратом Велкейд (Янссен-Силаг, США) эффективность и профиль безопасности в терапии ММ.

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

1. Рукавицын О.А. Гематология. Национальное руководство. 2015. С. 565–573, 751. [Rukavitsyn O.A. Hematology. National guidelines. 2015. Pp. 565–573, 751. (In Russ.)].
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Множественная миелома, современные принципы диагностики и лечения. Минздравсоцразвития РФ, ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия», 2012. С. 74–77. [Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S. Multiple myeloma, current principles of diagnosis and treatment. Ministry of Health of Russian Federation, Amur State Medical Academy, 2012. Pp. 74–77. (In Russ.)].
3. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):557–3560. DOI: 10.1182/blood-2006-08-036947.
4. San-Miguel J.F., Richardson P.G., Sonneveld P. et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008;22(4):842–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2405087.
5. Richardson P.G., Xie W., Mitsiades C. et al. Single-Agent Bortezomib in Previously Untreated Multiple Myeloma: Efficacy, Characterization of Peripheral Neuropathy, and Molecular Correlations With Response and Neuropathy. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3518–25. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3087.
6. Vij R., Siegel D.S., Jagannath S. et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol* 2012;158(6):739–48. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09232.x.
7. Siegel D., Martin T., Nooka A. et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98(11):1753–61. DOI: 10.3324/haematol.2013.089334.
8. Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. et al. Carfilzomib significantly improves the progression free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128(9):1174–80. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707596.
9. Ludwig H., Greil R., Masszi T. et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* 2015;171(3):344–54. DOI: 10.1111/bjh.13582.
10. 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.
11. Kumar S.K., LaPlant B., Roy V. et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J* 2015;5:e338. DOI: 10.1038/bcj.2015.60.
12. Moreau P., Masszi T., Grzasko N., Bahlis N.J. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
13. Kumar S.K., Bensinger W.I., Zimmerman T.M. et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124(7):1047–55. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548941.
14. Rajan A.M., Kumar S. New investigational drugs with single-agent activity in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e451. DOI: 10.1038/bcj.2016.53.
15. Dimopoulos M.A., Beksac M., Benboubker L. et al. Phase II study of bortezomib – dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2013;98(8):1264–72. DOI: 10.3324/haematol.2013.084376.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/ «Authors declare no conflict of interest».

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.
- Материалы для публикации принимаются по электронному адресу j.roumiantseva@mail.ru** с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.