

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOGEMATOLOGY

**Клинико-лабораторные особенности
эссенциального тромбоцитоза
и первичного миелофиброза**

**Факторы риска и распространенность
повреждения миокарда у пациентов
с гемобластозами**

**Инфекционные осложнения у взрослых
больных острыми лимфобластными
лейкозами**

3

ТОМ 12
2017

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.

В апреле 2017 г. принято решение о включении журнала в базу данных Scopus.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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)

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

3 ^{ТОМ 12}
'17

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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 Л.К. Мусатова
Корректор М.А. Андросова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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. 2017. Том 12.
№ 3. 1–64
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 42167
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://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 Детского исследовательского госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США)

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

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

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

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

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

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

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. 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 ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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 детский специалист-гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по стратегическому развитию, 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 ФГАУ 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 национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of 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.

In April 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Samochatova Elena V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher of Hematopoiesis depressions, myeloid leukemia, rare and hereditary diseases department in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 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 Hematology, 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 Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., MD, PhD, Research Fellow in Department of Intensive Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 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 **L.K. Musatova**
Proofreader **M.A. Androsova**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PII No. ФС77-36928 dated 21 July 2009).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

3 Vol. 12
'17

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2017.
Volume 12. No 3. 1-64
© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
42167
Printed at the Mediicolor LLC
3,000 copies

<http://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)

Dobrovinn 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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov 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 National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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 No. 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-Rector for Strategic Development, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Е.Г. Лисина, Н.Т. Сиordia, П.А. Бутылин, А.А. Силютина, Н.М. Матюхина,
О.М. Сендерова, Е.С. Фокина, В.А. Овсепян, Э.Г. Ломаца, А.Ю. Зарицкий*
**Клинико-лабораторные особенности эссенциального тромбоцитоза
и первичного миелофиброза в зависимости от мутационного статуса генов *JAK2* и *CALR1* 8**
- И.С. Пискунова, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, С.М. Куликов,
О.А. Гаврилина, И.А. Лукьянова, В.Г. Савченко*
**Прогностическое значение делеции локуса гена *CDKN2A/9p21* у взрослых пациентов
с Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом на терапии по протоколу ОЛЛ-2009 17**
- Н.Т. Ватулин, Е.В. Склянная, М.А. Эль-Хатиб, И.А. Сологуб*
**Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами,
получающих антрациклиновые антибиотики 25**
- В.А. Охмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова,
А.О. Мальчикова, А.Г. Коробова, И.Н. Фролова, В.Г. Савченко*
**Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами
на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 31**
- К.И. Зарубина, Е.Н. Паровичникова, О.А. Гаврилина, А.Н. Соколов,
В.В. Троицкая, Л.А. Кузьмина, В.Е. Мамонов, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко*
**Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией
при резистентном течении острого Rh-позитивного лимфобластного лейкоза
(обзор литературы и клинический случай). 41**
- А.С. Лучинин, С.В. Семочкин, Н.В. Минаева, Н.М. Поздеев, И.В. Парамонов*
**Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра
Кировской области 50**

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

- Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Н.Н. Бодрова, И.О. Богданова*
**Применение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител
при анемиях различного генеза. 57**

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

- E.G. Lisina, N.T. Siordiya, P.A. Butylin, A.A. Silyutina, N.M. Matyukhina, O.M. Senderova, E.S. Fokina, V.A. Ovsepyan, E.G. Lomaia, A.Yu. Zaritskiy*
Clinical and laboratory features of essential thrombocytosis and primary myelofibrosis depending on *JAK2* and *CALR1* mutation status. 8
- I.S. Piskunova, T.N. Obukhova, E.N. Parovichnikova, S.M. Kulikov, O.A. Gavrilina, I.A. Lukyanova, V. G. Savchenko*
***CDKN2A/p16INK4a* deletion is not a poor prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated according to protocol RALL-2009. 17**
- N.T. Vatutin, E.V. Sklyannaya, M.A. El-Khatib¹, I.A. Sologub*
Risk factors and incidence of myocardial damage in patients with hemoblastosis receiving anthracyclin antibiotics 25
- V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova, A.O. Malchikova, A.G. Korobova, I.N. Frolova, V.G. Savchenko*
Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol. 31
- K.I. Zarubina, E.N. Parovichnikova, O.A. Gavrilina, A.N. Sokolov, V.V. Troitskaya, L.A. Kuzmina, V.E. Mamonov, G.M. Galstyan, V.G. Savchenko*
Toxicity and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in combination with chemotherapy in patient with resistant Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (case report and literature review) 41
- A.S. Luchinin, S.V. Semochkin, N.V. Minaeva, N.M. Pozdeev, I.V. Paramonov*
Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. 50

FUNDAMENTAL RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE AT THE PRESENT STAGE

- N.V. Mineeva, I.I. Krobinets, N.N. Bodrova, I.O. Bogdanova*
The use of direct antiglobulin test to detect autoantibodies in patients with anemia of various origins. 57

Клинико-лабораторные особенности эссенциального тромбоцитоза и первичного миелофиброза в зависимости от мутационного статуса генов *JAK2* и *CALR1*

Е.Г. Лисина¹, Н.Т. Сиordia², П.А. Бутылин², А.А. Силютин², Н.М. Матюхина²,
О.М. Сендерова³, Е.С. Фокина⁴, В.А. Овсепян⁴, Э.Г. Ломаиа², А.Ю. Зарицкий²

¹БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики;
Россия, 428018 Чебоксары, просп. Московский, 9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница»; Россия, 664049 Иркутск, м-н Юбилейный, 100;

⁴ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72

Контакты: Екатерина Геннадьевна Лисина eglisina@mail.ru

Введение. Мутация гена *JAK2V617F* встречается примерно у 50 % пациентов с эссенциальным тромбоцитозом (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ). В 2013 г. у большинства *JAK2*-негативных пациентов выявлены мутации в гене *CALR*. Диагностическая ценность мутаций в генах *JAK2* и *CALR* высокая, но их прогностическая значимость недостаточно ясна. Данные о влиянии мутационного статуса генов *JAK2* и *CALR* на тромботические осложнения при ЭТ и ПМФ противоречивы.

Цель исследования – выявление клинико-лабораторных особенностей у пациентов с ЭТ и ПМФ в зависимости от наличия мутаций генов *JAK2V617F* и *CALR*.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов, наблюдавшихся в четырех медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, Чебоксар, Иркутска и Кирова (БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница», ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»). В клетках периферической крови пациентов проводили определение генетических мутаций: *CALR* (с выделением 1-го и 2-го типов), *MPL W515L/K*, *JAK2V617F*.

Результаты. При ЭТ у 21 % ($n = 16$) больных зарегистрированы тромботические осложнения, при этом они встречались чаще среди носителей мутации *JAK2V617F* ($p < 0,05$). При ПМФ медиана уровня гемоглобина оказалась наименьшей в группе пациентов с «тройным негативным» статусом, а уровень лейкоцитов более высоким, чем в группе с мутациями *CALR* ($p = 0,014$).

Заключение. При ЭТ мутация *JAK2* сопровождается высоким риском развития тромбозов. Наличие мутации *CALR* может иметь благоприятный прогноз в плане риска развития тромботических осложнений. Выявлены некоторые лабораторные особенности, характерные для мутации *CALR* при ЭТ и ПМФ.

Ключевые слова: эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз, хронические миелопролиферативные заболевания, *JAK2*, *CALR*, тромботические осложнения

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-8-16

Clinical and laboratory features of essential thrombocytosis and primary myelofibrosis depending on *JAK2* and *CALR1* mutation status

E.G. Lisina¹, N.T. Siordiya², P.A. Butylin², A.A. Silyutina², N.M. Matyukhina²,
O.M. Senderova³, E.S. Fokina⁴, V.A. Ovsepyan⁴, E.G. Lomaia², A.Yu. Zaritskiy²

¹Chuvash Republican Clinical Hospital; 9 Moscovskiy prospect, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia, 428018;

²Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341;

³“Badge of Honor” Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100 Yubileyny microrayon, Irkutsk, Russia; 664049;

⁴Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion; 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russia, 610027

Introduction. *JAK2V617F* mutation is detected in approximately 50 % of patients with essential thrombocytosis (ET) and primary myelofibrosis (PMF). In 2013 most of the *JAK2* negative patients showed mutations in the *CALR* gene. Diagnostic value of *JAK2* and *CALR* mutations is high, but their prognostic significance is not sufficiently clear. Data on impact of *JAK2* and *CALR* mutational status on thrombotic complications in ET and myelofibrosis patients are contradictory.

The aim of the study was to identify clinical and laboratory features in patients with ET and PMF in accordance with the mutational status of *JAK2V617F* and *CALR* gene.

Materials and methods. Patients treated in Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg), Chuvash Republican Clinical Hospital (Cheboksary), Irkutsk Regional Clinical Hospital (Irkutsk), Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion (Kirov)

was included in the retrospective study. *CALR* mutation (1 and 2 types), *MPL W515L/K* and *JAK2V617F* mutation were detected in peripheral blood cells.

Results. We identified that 21 % ($n = 16$) of ET patients had thrombotic complications, and they occurred more often among *JAK2V617F* positive patients ($p < 0.05$). The median of hemoglobin level in PMF was the lowest in the group of triple negative patients. The level of leukocytes in PMF was higher in the group of triple negative patients than in the group with mutated *CALR* ($p = 0.014$).

Conclusion. *JAK2V617F* mutation in ET patients was associated with a high risk of thrombosis. Patients with *CALR* mutations may have a favorable prognosis regarding to thrombotic complications. Some laboratory features of *CALR* mutations in ET and PMF patients have been revealed.

Key words: essential thrombocytosis, myelofibrosis, chronic myeloproliferative diseases, *JAK2*, *CALR*, thrombotic complications

Введение

Эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ), истинная полицитемия (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ) являются классическими хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ), характеризующимися повреждением полипотентной кроветворной клетки и избыточной пролиферацией клеток миелоидной линии на разных стадиях созревания. Этим заболеваниям присущи следующие общие клинико-лабораторные особенности: мегакариоцитарная гиперплазия и тромбоцитоз, спленомегалия, частые тромботические осложнения, при длительном течении — риск трансформации миелодиспластического синдрома в острый лейкоз.

Клинические особенности течения болезни находятся в непосредственной связи с молекулярно-генетическим профилем. На сегодняшний день при ХМПЗ выявляется несколько мутаций. В 2005 г. была обнаружена точечная соматическая мутация в 14-м экзоне гена *JAK2* у большинства пациентов с хроническими миелопролиферативными неоплазиями [1–4]. Мутация *JAK2V617F* определяется более чем у 95 % пациентов с ИП [1, 5] и у 50–60 % пациентов с ЭТ [1, 5–9] или ПМФ [1, 5, 8, 10, 11]. Мутация в 12-м экзоне гена *JAK2* обнаружена у 4 % пациентов с ИП [12]. *JAK2*, являясь цитоплазматической тирозинкиназой, передает внутриклеточный сигнал с рецепторов для цитокинов — эритропоэтина, тромбопоэтина, G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) и интерлейкина 3 к ядру клетки для активации процессов пролиферации [13, 14]. Мутация *JAK2V617F* приводит к цитокин-независимой активации сигнальных путей *JAK-STAT*, *PI3K* (фосфатидилинозитол-3-киназы), АКТ (протеинкиназы B), *m-TOR* и *MAPK-ERK* (митоген-активированных протеинкиназ — внеклеточной регулируемой киназы) [2–4, 15], которые участвуют в передаче сигналов с цитокиновых рецепторов [15].

Позже была выявлена мутация в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL W515*) [16], которая встречается при ПМФ и ЭТ в 3–8 % случаев [17, 18]. Мутация *MPL W515* наблюдалась только при ЭТ или ПМФ и никогда при ИП, что свидетельствует о потенцирующем эффекте *MPL W515* в поддержании мегакариоцитарной гиперплазии и тромбоцитоза [18].

В 2013 г. были опубликованы данные двух независимых лабораторий об открытии мутаций в гене *CALR*. У пациентов с ЭТ и ПМФ, не имеющих мутаций в генах *JAK2* или *MPL*, мутации *CALR* выявлялись с частотой от 67 до 88 % случаев [19, 20]. На сегодняшний день обнаружено более 40 различных мутаций в 9-м экзоне гена *CALR*. Все они являются инсерциями и/или делециями и приводят к образованию новой C-концевой последовательности белка и потере сигнальной последовательности *KDEL* за счет сдвига рамки считывания на 1 нуклеотид: +1 пара оснований (п. о.) [19–21]. Наиболее часто встречающимися мутациями являются делеция 52 п. о. (1-й тип) и инсерция 5 п. о. (2-й тип), причем мутации 1-го типа чаще встречаются при ПМФ [22].

Кальретикулин — многофункциональный Ca^{2+} -связывающий белок, локализуется преимущественно в эндоплазматической сети, но также обнаруживается в цитоплазме и на поверхности клетки. Показано, что мутантные формы кальретикулина способны связываться с экстраклеточным доменом *MPL* и, таким образом, индуцировать конститутивную лиганд-независимую активацию *JAK2-STAT/PI3K/MAPK* сигнальных путей, что ведет к пролиферации и автономному росту клеток линий *Ba/F3 UT-7/TPO* [23, 24].

Участием *JAK-STAT* сигнального пути у пациентов с мутацией *CALR* можно объяснить эффективность *JAK2*-ингибиторной терапии ПМФ у этой группы больных [19]. Тем не менее около 5–10 % пациентов с ЭТ и ПМФ являются «тройными негативными» (triple negative), т. е. у них не обнаруживаются мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Мутации в других генах, таких как *TET2*, *ASXL1* и *CBL*, были описаны при всех видах ХМПЗ, тем не менее они сосуществуют с мутациями в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR* и встречаются при различных миелоидных опухолях [20, 25–27]. Было показано, что большинство из них участвует в прогрессии клонального гемопоэза заболевания [28]. В случаях «тройных негативных» ХМПЗ также имеется повышенная активация *JAK-STAT* сигнального пути [29]. Таким образом, Ph-отрицательные ХМПЗ описываются как заболевания, обусловленные гиперактивацией *JAK-STAT* сигнального пути [30].

На сегодняшний день доказана диагностическая значимость мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR* и они включе-

ны в критерии для постановки диагноза эссенциальной тромбоцитемии и ПМФ по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016) [31]. Кроме того, опубликован ряд работ, описывающих клинические изменения, характерные для каждого типа мутаций при ЭТ и ПМФ, однако сравнительный анализ международных данных выявляет некоторые различия между ними. В ряде исследований когорт пациентов с ЭТ и ПМФ показано, что носители мутации в гене *CALR* имеют более низкие уровни гемоглобина и лейкоцитов и более высокое содержание тромбоцитов по сравнению с группой больных, имеющих мутацию в гене *JAK2* [19, 31–33]. При этом среди пациентов с мутацией *CALR* отмечена редкая встречаемость венозных тромбозов [22, 34–36]. Также выявлена более высокая частота фиброзной трансформации при ЭТ с мутацией в гене *CALR* [20, 34]. Однако некоторые исследователи не выявили существенных различий в развитии венозных тромбозов и риска фибротической трансформации [31, 32], а также в показателях общей выживаемости [32, 34] у пациентов с ЭТ в зависимости от наличия мутации *CALR* или *JAK2*. В одном из исследований не выявлено значимой связи между присутствием мутации *CALR* и клинико-лабораторными особенностями или стратификацией пациентов при ПМФ в соответствии со шкалой IPSS (International Scoring Prognostic System – Международная шкала оценки прогноза) [37]. Тем не менее при ЭТ и ПМФ подтверждается положительное влияние мутации гена *CALR* на выживаемость больных [19, 33].

Кроме того, в ряде работ были выявлены различия в клинических и лабораторных особенностях пациентов, несущих разные типы мутаций *CALR* [38, 39]. Сравнительный анализ мутаций 1-го и 2-го типов в группе пациентов с ПМФ показал, что пациенты с мутациями 2-го типа относились к группе высокого риска (4 балла и более по системе стратификации DIPSS⁺), имели выраженный лейкоцитоз и повышенное содержание бластных клеток в периферической крови по сравнению с пациентами, несущими мутации 1-го типа. Общая выживаемость пациентов с мутациями *CALR* 2-го типа и *JAK-2* была значительно ниже выживаемости пациентов с мутациями 1-го типа [38]. Исследование когорты пациентов с ЭТ не выявило различий между вариантами мутаций *CALR* в уровне гемоглобина, количестве лейкоцитов и стратификацией пациентов в соответствии с классификацией по системе IPSS, а также в показателях общей выживаемости и риска возникновения тромботических осложнений, однако содержание тромбоцитов при мутациях 2-го типа *CALR* было значительно выше, чем при мутациях 1-го типа [39].

Целью данного исследования стало выявление клинических особенностей у пациентов с ЭТ и ПМФ в зависимости от наличия мутаций генов *JAK2V617F* и *CALR*.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (НМИЦ им. В.А. Алмазова) Минздрава России (Санкт-Петербург), БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии (Чебоксары), ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница» (Иркутск), ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (Киров). В исследование были включены 149 пациентов, у 76 из них диагностирован ЭТ (22 мужчины, 54 женщины), у 73 – ПМФ (30 мужчин, 43 женщины).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Данные собирались из медицинской документации, полученной в ходе амбулаторного консультирования пациентов с установленными диагнозами ПМФ и ЭТ.

Диагноз устанавливался с учетом действующих рекомендаций ВОЗ (2008) [40], в дальнейшем пересматривался ретроспективно в соответствии с новыми критериями ВОЗ от 2016 г. [31]. Показатели гемограмм (уровень гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, количество бластных клеток) регистрировались на момент диагностики, учитывались клинические данные, размеры печени и селезенки, проводилась стратификация пациентов по группам риска в соответствии с системами IPSS и DIPSS [41, 42]. Исследование утверждено этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

В клетках периферической крови больных проводили определение возможных генетических мутаций, встречающихся при данных нозологиях: *CALR* (с выделением 1-го и 2-го типов), *MPL W515L/K*, *JAK2V617F*. При получении отрицательных результатов на вышеуказанные мутации устанавливался «тройной негативный» статус (triple negative).

Исследование образцов крови. Выделение ДНК проводили из 500 мкл крови с использованием набора реагентов FlexiGene DNA Kit (Qiagen, Германия) и в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали с помощью прибора NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Для амплификации 9-го экзона гена *CALR1* использовали пару специфических олигонуклеотидных праймеров *CALR-F* и *CALR-R* [20]. Реакционная смесь содержала: 10X Taq-буфера (Евроген, РФ), 50X смесь dNTP (10 mM каждого) (Евроген, РФ), 50X Taq ДНК-полимеразы (Евроген, РФ), 0,4 мкМ праймера *CALR-F*, 0,4 мкМ праймера *CALR-R* и 100 нг ДНК, конечный объем реакционной смеси составил 25 мкл. Для проведения амплификации использовали прибор DNA Engine Dyad Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Программа для амплификации включала: первичную денатурацию (95 °C/5 мин); циклирование – 10 циклов:

94 °C/30 с; 67 °C (–0,5 °C/1 цикл)/30 с; 72 °C/30 с; и 29 циклов: 94 °C/30 с; 62 °C/30 с; 72 °C/30 с; и конечную элонгацию (72 °C/10 мин).

Очистка продуктов амплификации. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации проводили в 2 % агарозном геле при напряжении 5V/см³ в течение 2,5 ч. Для визуализации продуктов амплификации непосредственно в гель добавляли бромистый этидий до концентрации 10 мг/л. В качестве электрофоретического буфера использовали 1-кратный раствор ТАЕ (трис-ацетатного буфера): 40 мМ Трис, 40 мМ СН₃СООН, 2 мМ EDTA-Na pH 8,0). После окончания электрофореза из геля вырезали фрагменты интересующей длины. ДНК из геля выделяли с помощью набора для экстракции ДНК из агарозного геля (Амбер, РФ).

Для проведения сиквенсовой реакции использовали прибор DNA Engine Dyad Thermal Cycler (BioRad, США). Реакционную смесь готовили с использованием пары праймеров для амплификации и набора реагентов BigDye® Terminator v^{3.1} Cycle Sequencing Kit (Thermo Scientific, США). Реакционная смесь содержала 5X Sequencing Buffer, BigDye Terminator v^{3.1} Ready Reaction Mix, 3,2 мкМ праймера *CALR-F* или *CALR-R* и 30 нг ДНК, конечный объем реакционной смеси был равен 10 мкл. Программа для сиквенсовой реакции включала первичную денатурацию (96 °C/1 мин) и циклирование: 25 циклов (96 °C/10 с; 50 °C/5 с; 60 °C/4 мин).

Очистка продуктов сиквенсовой реакции. Для очистки продуктов сиквенсовой реакции к 10 мкл смеси, полученных на предыдущем этапе, добавляли 1 мкл 3М ацетата натрия, 1 мкл 0,125М ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), 0,5 мкл гликогена и 25 мкл охлажденного 96° этилового спирта. Полученную смесь оставляли на ночь при температуре –20 °C. Далее откручивали микропробирки в центрифуге в течение 20 мин при 4 °C и 12600 об/мин, отбирали надосадочную жидкость и промывали осадок 35 мкл охлажденного 80° этилового спирта, затем повторяли данный шаг. Осадки сушили при комнатной температуре в течение 10 мин в темном месте. Добавляли к полученным осадкам 10 мкл Hi-Di Formamide (CE-IVD) (Applied Biosystems, США) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин в темном месте.

Секвенирование 9-го экзона гена *CALR1*. Секвенирование 9-го экзона гена *CALR* проводили на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США). При анализе нуклеотидных последовательностей использовали пакет программ Unipro UGENE 1.15 (РФ).

Данные обрабатывали в программе Statistica for Windows 6.0. При анализе вариационного ряда использовали среднее (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ), для сравнения средних при правильном распределении – t-критерий Стьюдента (p),

при неправильном распределении либо малом числе наблюдений – критерий Манна–Уитни (p_{m-u}), при сравнении 3 групп и более – критерий Крускала–Уоллиса.

Анализ качественных величин проводили по критерию хи-квадрат (p_{χ^2}), при количестве наблюдений менее 5 в одной из ячеек либо общем числе наблюдений в таблице менее 30 применяли точный критерий Фишера (p_F). Результаты анализа считались приемлемыми при вероятности ошибки ($p, p_{m-u}, p_F, p_{\chi^2}$) менее 0,05.

Результаты

В группе пациентов с ЭТ мутация *JAK2V617F* выявлена у 46,1 % больных, *CALR* – у 44,7 % больных, в 1 случае детектирована мутация *MPL W515L*, у 7,9 % больных не выявлено ни одной «драйверной» мутации (triple negative). Частота встречаемости мутации *CALR* при ПМФ была практически сопоставима, за исключением мутации *CALR* 2-го типа, которая в 2 раза чаще наблюдалась при ЭТ, чем при ПМФ: 17,1 % против 9,6 %, $p = 0,178$ (табл. 1).

Частота обнаружения *JAK2* была несколько выше в группе с ПМФ – 53,4 % против 46,1 % ($p = 0,368$), а частота обнаружения *CALR* ниже – 35,6 % против 44,7 % ($p = 0,256$). Примечательно, что уровень экспрессии гена *JAK2* среди *JAK2*-позитивных лиц с ПМФ был выше по сравнению с ЭТ – $54,0 \pm 36,5$ % против $36,5 \pm 27,2$ %, $p_{m-u} = 0,023$.

При анализе встречаемости генетических мутаций выявлены гендерные особенности структуры популяции при ПМФ в отличие от ЭТ (табл. 2). Медиана периода наблюдения пациентов с ЭТ составила 50 ± 38 мес. У 4 пациентов с мутацией *JAK2* и 1 пациента с мутацией *CALR* (1-й тип – инсерция) констатирована трансформация во вторичный миелофиброз. Анализ гематологических показателей выявил более высокий уровень лейкоцитов у пациентов с 1-м типом мутации ($p = 0,043$), уровень гемоглобина при данном варианте оказался ниже ($p = 0,009$). У 21 % больных ($n = 16$) зарегистрированы тромботические осложнения, и они встречались чаще среди носителей мутации *JAK2V617F* ($p < 0,05$) (табл. 3). При этом медиана уровня тромбоцитов несколько ниже у пациентов с мутацией *JAK2* ($p = 0,074$), а уровень лейкоцитов при *JAK2* выше, чем при мутации *CALR*: $8,4$ и $6,55 \times 10^9$ /л ($p = 0,067$).

Медиана периода наблюдения пациентов с ЭТ с 1-м типом мутации составила 36 мес (3–87), со 2-м типом – 22 мес (2–90). Размер селезенки по данным ультразвукового исследования на момент диагностики при 1-м типе составлял 106,5 мм, при 2-м типе – 119,6 мм ($p = 0,076$). Тип мутации не оказал влияния на распределение пациентов по степени риска согласно шкале IPSET (International Prognostic Score WHO for ET – шкала риска развития тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии), также нами не выявлены значимые отличия при оценке терапии.

Таблица 1. Встречаемость генетических мутаций при эссенциальном тромбоцитозе и первичном миелофиброзе, % (abs.)

Table 1. The frequency of genetic mutations in essential thrombocytosis and primary myelofibrosis, % (abs.)

Генетический маркер Genetic marker	Первичный миелофиброз, n = 73 Primary myelofibrosis, n = 73	Эссенциальный тромбоцитоз, n = 76 Essential thrombocytosis, n = 76	p_{χ^2}
<i>JAK2</i>	53,4 (39)	46,1 (35)	0,368
<i>CALR</i> , всего <i>CALR</i> , total	35,6 (26)	44,7 (34)	0,256
<i>CALR</i> , 1-й тип <i>CALR</i> , 1 st type	24,7 (18)	25,0 (19)	0,962
<i>CALR</i> , 2-й тип <i>CALR</i> , 2 nd type	9,6 (7)	17,1 (13)	0,178
<i>CALR</i> , тип не уточнен <i>CALR</i> , type unspecified	1,4 (1)	2,6 (2)	0,584
<i>MPL</i>	2,7 (2)	1,3 (1)	0,536
Тройной негативный статус Triple negative	8,2 (6)	7,9 (6)	0,942

Примечание: p_{χ^2} – критерий хи-квадрат.

Note: p_{χ^2} – chi-square test.

Таблица 2. Встречаемость генетических мутаций при эссенциальном тромбоцитозе и первичном миелофиброзе у мужчин и женщин, % (abs.)

Table 2. The frequency of genetic mutations in essential thrombocytosis and primary myelofibrosis in men and women, % (abs.)

Генетический маркер Genetic marker	Первичный миелофиброз Primary myelofibrosis		p	Эссенциальный тромбоцитоз Essential thrombocytosis		p
	Мужчины, n = 30 Men, n = 30	Женщины, n = 43 Women, n = 43		Мужчины, n = 22 Men, n = 22	Женщины, n = 54 Women, n = 54	
<i>JAK2</i>	40,0 (12)	62,8 (27)	0,055	45,5 (10)	46,3 (25)	0,947
<i>CALR</i>	46,7 (14)	27,9 (12)	0,100	45,5 (10)	44,4 (24)	0,936
<i>MPL</i>	0 (0)	4,7 (2)	0,231	0 (0)	1,9 (1)	0,521
Тройной негативный статус Triple negative	13,3 (4)	4,7 (2)	0,184	9,1 (2)	7,4 (4)	0,805

Примечание: p – t -критерий Стьюдента.

Note: p – Student's t -test.

Медиана периода наблюдения пациентов с ПМФ с 1-м типом мутации составила 46 мес (3–133), со 2-м типом – 77 мес (4–115) (табл. 4). При ПМФ медиана уровня гемоглобина оказалась наименьшей в группе «тройных негативных» пациентов, а уровень лейкоцитов – выше в группе «тройных негативных» пациентов, чем в группе с мутациями *CALR* ($p = 0,014$). При сравнении уровня тромбоцитов в исследуемых группах этот показатель был наименьшим в группе «тройных негативных» пациентов ($p = 0,025$). В группе *CALR*-позитивных пациентов уровень тромбоцитов оказался более высоким у пациентов с ПМФ при мутациях *CALR* 2-го типа ($p = 0,014$).

При анализе динамики развития анемического синдрома получены следующие данные. Среди *JAK2*-позитивных пациентов 28 % имели трансфузионную зависимость на момент диагностики заболевания. Среди больных ПМФ с мутацией *CALR* медиана времени до развития анемии (менее 100 г/л) составила 37 мес, при этом на момент диагностики она была выявлена у 5 (из 22) и была трансфузионно зависимой у 3 пациентов (13 %). В группе без мутаций у 4 пациентов из 10 анемия констатирована на момент диагностики заболевания, при этом у 3 – гемотрансфузионно зависимая (30 %). Медиана времени до развития клинически значимой анемии

Таблица 3. Клинико-лабораторные особенности пациентов с эссенциальным тромбоцитозом в зависимости от генетических мутаций

Table 3. Clinical and laboratory features of essential thrombocytosis patients depending on genetic mutations

Показатель Criteria	Мутации			p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
	<i>JAK2</i> , n = 35	<i>CALR</i> , n = 32	Тройной негативный статус, n = 6 Triple negative, n = 6			
Возраст средний (диапазон), лет Age average (range), years	48 (20–70)	51 (16–76)	45,5 (17–68)	0,363	0,867	0,501
Мужской пол, % Male, %	28,6	29,4	33,3	33,3	33,3	33,3
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	135 (100–168)	130,1 (102–142)	133 (110–140)	0,150	0,749	0,560
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /L	920 (611–1638)	944 (603–3209)	1069 (652–1414)	0,074	0,378	0,749
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /L	8,4 (4,6–22,1)	6,55 (3,9–24,0)	6,77 (4,6–9,8)	0,067	0,085	0,587
Лейкоциты >11, ×10 ⁹ /л Leukocytes >11, ×10 ⁹ /L	20	11,8	0	0,274	0,508	0,299
Длинник селезенки, мм Spleen size, mm	116 (85–300)	108,5 (84–200)	97 (93–100)	0,407	0,150	0,110
Срединный размер печени, мм Median liver size, mm	119,8 ± 31,8	131,1 ± 12,2	123,5 ± 6,4	0,237	0,875	0,414
Портальная гипертензия, % Portal hypertension, %	14,3	0	0	0,022	0,335	1,000
Тромбозы в течение наблюдения, % Thrombosis during follow-up, %	37,1 (13)	8,8 (3)	16,7 (1)	0,005	0,341	0,567
Тромбозы на момент диагностики Thrombosis at the time of diagnosis	22,9 (8)	6,3 (2)	0 (0)	0,057	0,706	0,246
Риск тромбозов по шкале IPSET, балл Risk of thrombosis on the IPSET scale, score	1,49 ± 0,56	0,29 ± 0,52	0,67 ± 0,82	<0,001	0,004	0,149

Примечание. IPSET – шкала риска развития тромбозов ВОЗ при эссенциальном тромбоцитозе, p – t-критерий Стьюдента.

Note. IPSET – International Prognostic Score WHO for essential thrombocytosis, p – Student's t-test.

в группе «тройных негативных» пациентов составила 34,3 мес.

Тромботические осложнения при ПМФ зарегистрированы за период наблюдения при мутациях *JAK2* и *CALR* соответственно в 20,5 % (n = 8) и в 19,2 % случаев (n = 5), а в группе с «тройным негативным» молекулярным статусом тромботические осложнения не встречались.

Трансформация ПМФ в острый миелоидный лейкоз/смерть больных развивались с одинаковой частотой во всех трех исследованных группах: *JAK2* (n = 3), *CALR* (n = 3) и *JAK2/CALR*-негативные (n = 2). Тип

мутации *CALR* не оказал влияние на распределение пациентов с ПМФ в зависимости от групп риска по классификации систем IPSS и DIPSS. В группе пациентов с мутацией *CALR* 1-го типа (делеция) 4 пациента вышли из наблюдения по причине летального исхода (трансформация в ОМЛ).

Обсуждение

Мы последовательно исследовали драйверные мутации у пациентов с ПМФ и ЭТ, учитывая тот факт, что данные мутации были описаны как взаимоисключающие [19, 20]. Наши наблюдения совпадают с иссле-

Таблица 4. Клинико-лабораторные особенности пациентов с первичным миелофиброзом в зависимости от генетических мутаций

Table 4. Clinical and laboratory features of primary myelofibrosis patients depending on genetic mutations

Показатель Criteria	Мутации			p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
	<i>JAK2</i> , n = 39	<i>CALR</i> , n = 26	Тройной негативный статус, n = 6 Triple negative, n = 6			
Возраст средний (диапазон), лет Age average (range), years	55 (20–81)	55,5 (35–76)	61 (18–76)	0,862	0,972	0,909
Гемоглобин, медиана (диапазон), г/л Hemoglobin, median (range), g/L	121 (54–173)	114 (79–140)	100 (83–114)	0,228	0,069	0,065
Тромбоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л Platelets, median (range), $\times 10^9$ /L	493 (28–2326)	458 (120–1149)	198 (80–260)	0,717	0,102	0,025
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л Leukocytes, median (range), $\times 10^9$ /L	14,7 (3,4–67)	8,8 (3,7–22,6)	22 (80–260)	0,017	0,261	0,014
Размеры селезенки по УЗИ (длинник), см Spleen size, cm	169,56 \pm 32,81	178,27 \pm 38,77	178 \pm 40,46	0,343	0,575	0,988
Портальная гипертензия (по УЗИ) Portal hypertension (ultrasound)	0,44 \pm 0,5	0,35 \pm 0,49	0,17 \pm 0,41	0,445	0,209	0,409
Тромботические осложнения Thrombotic complications	20,5 (8)	19,2 (5)	0	0,78	0,209	0,256
Лейкоцитоз более $>25 \times 10^9$ /л Leukocytes $>25 \times 10^9$ /L	0,25 \pm 0,44	0,19 \pm 0,4	0,33 \pm 0,52	0,599	0,676	0,468
Появление бластных клеток (1–5 %) в периферической крови Blast cells (1–5 %) in peripheral blood	0,42 \pm 0,5	0,58 \pm 0,5	0,83 \pm 0,41	0,219	0,061	0,256
Трансформация в ОМЛ AML transformation	0,03 \pm 0,17	0,04 \pm 0,2	0,33 \pm 0,52	0,834	0,007	0,025
Время до трансформации в ОМЛ, мес Time to AML transformation, months	83	98	46 \pm 25,46	<0,001	0,446	0,344

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.

Note. AML – acute myeloid leukemia.

дованиями, проведенными на больших когортах пациентов в отношении лабораторных особенностей при различном молекулярном профиле миелопролиферативного заболевания: носители мутации в гене *CALR* имеют более низкий уровень лейкоцитов и более высокое содержание тромбоцитов по сравнению с группой больных, имеющих мутацию в гене *JAK2* [19, 32, 33, 43]. В отношении концентрации гемоглобина в нашем исследовании у *CALR*-позитивных пациентов с ЭТ выявлено его более низкое содержание, чем в группе с мутацией *JAK2* и «тройным негативным» молекуляр-

ным статусом, однако при использовании 95 % доверительного интервала не получена статистическая значимость. Одним из важнейших наблюдений стало подтверждение более редкой частоты встречаемости тромбозов (венозных и артериальных) при *CALR*-положительном ЭТ. Более частая встречаемость портальной гипертензии при *JAK2*-положительном ЭТ обусловлена, вероятно, высокой частотой тромботических осложнений в сосудах портальной системы.

Что касается ПМФ, то мы не выявили значимых различий в частоте развития тромботических ослож-

нений в зависимости от мутационного статуса. Уровень лейкоцитов при ПМФ у *CALR*-позитивных пациентов оказался ниже, чем у носителей мутации *JAK2* и группы пациентов с молекулярным профилем «triple negative». Уровень тромбоцитов у больных без драйверных мутаций был ниже, чем у пациентов с мутацией в гене *CALR*.

Профиль драйверной генетической мутации не только определяет фенотипические проявления миелопролиферативного заболевания и имеет диагностическую значимость [31], но и отражается на прогностических факторах и рисках в его течении. Случаи с «тройным негативным» молекулярным статусом являются наиболее неблагоприятными по выживаемости.

Выводы

1. Риск тромбозов выше среди пациентов с *JAK2*-позитивных ЭТ по сравнению с пациентами с *CALR*-позитивных ЭТ.

2. Более высокий уровень тромбоцитов, характерный для пациентов с *CALR*-позитивным ЭТ, не приводит к увеличению риска тромботических осложнений.

3. При ПМФ не выявлено значимых отличий по частоте развития тромботических осложнений в исследуемых группах.

4. Пациенты с ПМФ с мутацией *CALR* имеют более низкий уровень лейкоцитов в сравнении с группой пациентов *JAK2*-положительных и с «тройным негативным» молекулярным статусом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России 2015–2017 гг. «Риск-адаптированные подходы к терапии на основе новых молекулярных факторов прогноза при лимфо- и миело-пролиферативных заболеваниях» (платформа «Онкология и радиационные технологии»).

Financing. Work performed under the state order of Ministry of Health of Russia 2015–2017 yy. «Risk-adapted therapy approaches based on new molecular prognosis factors for lympho- and myeloproliferative diseases» (platform «Oncology and Radiation Technologies»).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–1056. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9. PMID: 15781101.
- James C., Ugo V., Le Couedic J.P. et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144–1148. DOI: 10.1038/nature03546. PMID: 15793561.
- Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7(4):387–397. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.023. PMID: 15837627.
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779–1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113. PMID: 15858187.
- Levine R.L., Belisle C., Wadleigh M. et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative *JAK2V617F* assessment reveals a strong association between clonality and *JAK2V617F* in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of *JAK2V617F*-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006;107(10):4139–4141. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3900. PMID: 16434490.
- Antonioni E., Guglielmelli P., Pancrazzi A. et al. Clinical implications of the *JAK2 V617F* mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005;19:1847–1849. DOI: 10.1038/sj.leu.2403902. PMID: 16079890.
- Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on *JAK2 V617F* mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945–1953. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67785-9. PMID: 16325696.
- Jones A.V., Kreil S., Zoi K. et al. Wide-spread occurrence of the *JAK2 V617F* mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106(6):2162–2168. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1320. PMID: 15920007.
- Wolanskyj A.P., Lasho T.L., Schwager S.M. et al. *JAK2* mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005;131(2):208–213. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05764.x. PMID: 16197451.
- Campbell P.J., Griesshammer M., Dohner K. et al. *V617F* mutation in *JAK2* is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006;107:2098–2100. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3395. PMID: 16293597.
- Tefferi A., Lasho T.L., Schwager S.M. et al. The *JAK2(V617F)* tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005;131(3):320–328. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05776.x. PMID: 16225651.
- Passamonti F., Elena C., Schnittger S. et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with *JAK2* exon 12 mutations. *Blood* 2011;117(10):2813–6. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316810. PMID: 21224469.
- Kisseleva T., Bhattacharya S., Braunstein J., Schindler C.W. Signaling through the *JAK*/

- STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002;285(1–2):1–24. PMID: 12039028.
14. Sandberg E.M., Wallace T.A., Godeny M.D. et al. Jak2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? *Cell Biochem Biophys* 2004;41(2):207–232. PMID: 15475610.
 15. Zhao R., Xing S., Li Z. et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280(24):22788–22792. DOI: 10.1074/jbc.C500138200. PMID: 15863514.
 16. Staerk J., Lacout C., Sato T. et al. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood* 2006;107(5):1864–1871. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2600. PMID: 16249382.
 17. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3(7):e270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030270. PMID: 16834459.
 18. Pardanani A.D., Levine R.L., Lasho T. et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108(10):3472–6. DOI: 10.1182/blood-2006-04-018879. PMID: 16868251.
 19. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–2390. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347. PMID: 24325356.
 20. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–2405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542. PMID: 24325359.
 21. Rumi E., Pietra D., Ferretti V. et al. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014;123(10):1544–1551. DOI: 10.1182/blood-2013-11-539098. PMID: 24366362.
 22. Cabagnols X., Defour J.P., Ugo V. et al. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia: relevance for disease evolution. *Leukemia* 2015;29:249–252. DOI: 10.1038/leu.2014.270. PMID: 25212275.
 23. Chachoua I., Pecquet C., El-Khoury M. et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood* 2016;127(10):1325–35. DOI: 10.1182/blood-2015-11-681932. PMID: 26668133.
 24. Araki M., Yang Y., Masubuchi N. et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016;127(10):1307–1316. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671172. PMID: 26817954.
 25. Abdel-Wahab O., Manshoury T., Patel J. et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res* 2010;70(2):447–452. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3783. PMID: 20068184.
 26. Delhommeau F., Dupont S., Della Valle V. et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360(22):2289–2301. DOI: 10.1056/NEJMoa0810069. PMID: 19474426.
 27. Zhang S.J., Rampal R., Manshoury T. et al. Genetic analysis of patients with leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms shows recurrent SRSF2 mutations that are associated with adverse outcome. *Blood* 2012;119(19):4480–4485. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390252. PMID: 22431577.
 28. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472–1477. DOI: 10.1038/leu.2014.3. PMID: 24402162.
 29. Rampal R., Ahn J., Abdel-Wahab O. et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(50):E5401–E5410. DOI: 10.1073/pnas.1407792111. PMID: 25516983.
 30. Skoda R.C., Duek A., Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol* 2015;43(8):599–608. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.06.007. PMID: 26209551.
 31. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544. PMID: 27069254.
 32. Rumi E., Pietra D., Pascutto C. et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014;124(7):1062–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578435. PMID: 24986690.
 33. Tefferi A., Wässie E.A., Lasho T.L. et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2014;28(12):2300–3. DOI: 10.1038/leu.2014.148. PMID: 24791854.
 34. Andrikovics H., Krahling T., Balassa K. et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica* 2014;99(7):1184–1190. DOI: 10.3324/haematol.2014.107482. PMID: 24895336.
 35. Roques M., Park J.H., Minello A. et al. Detection of the CALR mutation in the diagnosis of splanchic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2015;169(4):601–603. DOI: 10.1111/bjh.13235. PMID: 25413838.
 36. Turon F., Cervantes F., Colomer D. et al. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015;62(1):72–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.032. PMID: 25173966.
 37. Sazawal S., Singh N., Mahapatra M. et al. Calreticulin mutation profile in Indian patients with primary myelofibrosis. *Hematology* 2015;20(10):567–570. DOI: 10.1179/1607845415Y.0000000018. PMID: 25959795.
 38. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C. et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia* 2014;28(7):1568–1570. DOI: 10.1038/leu.2014.83. PMID: 24569778.
 39. Tefferi A., Wässie E.A., Guglielmelli P. et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol* 2014;89(8):E121–E124. DOI: 10.1002/ajh.23743. PMID: 24753125.
 40. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22(1):14–22. DOI: 10.1038/sj.leu.24049550. PMID: 17882280.
 41. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895–901.
 42. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115(9):1703–8.
 43. Al Assaf C., Van Obbergh F., Billiet J. et al. Analysis of phenotype and outcome in essential thrombocythemia with CALR or JAK2 mutations. *Haematologica* 2015;100(7):893–897. DOI: 10.3324/haematol.2014.118299. PMID: 25934766.

Прогностическое значение делеции локуса гена *CDKN2A/p21* у взрослых пациентов с Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом на терапии по протоколу ОЛЛ-2009

И.С. Пискунова, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, С.М. Куликов,
О.А. Гаврилина, И.А. Лукьянова, В.Г. Савченко

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

Контакты: Инга Самвеловна Пискунова piskunova.i@blood.ru

Введение. Делеция *CDKN2A/p21* является часто встречающейся (18–46 %) цитогенетической абберацией при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), чаще при Т-клеточном варианте ОЛЛ (Т-ОЛЛ) и характеризуется гиперлейкоцитозом, спленомегалией, лимфаденопатией. По данным большинства исследований, прогноз ОЛЛ при делеции *CDKN2A* у детей неблагоприятный, у взрослых о прогностическом значении делеции *CDKN2A* сведения противоречивы.

Цель исследования – изучить прогностическое значение делеции *CDKN2A* у взрослых больных Ph-негативным (Ph⁻) ОЛЛ, получивших терапию по протоколу Российского многоцентрового исследования ОЛЛ-2009.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 взрослых больных с впервые выявленным Ph⁻ ОЛЛ, которые получали терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (NCT01193933) с июня 2009 г. по сентябрь 2016 г. Характеристика больных: медиана возраста 26 лет (15–54 года), у 65 (59 %) больных установлен В-клеточный вариант ОЛЛ, у 42 (38 %) – Т-клеточный, у 3 (2,7 %) – бифенотипический. Для выявления структурных перестроек в локусах генов *CDKN2A*, *MLL*, *c-MYC*, *TP53*, *t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1*, *t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1* и *iAMP21* применяли метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Медиана наблюдения составила 31 мес (0,5–80 мес).

Результаты. Делеция *CDKN2A* обнаружена у 27 (24,3 %) из 110 пациентов. Мы не выявили отчетливой корреляционной связи между частотой делеции *CDKN2A* и характеристиками больных ОЛЛ (возраст, пол и иммунофенотип опухолевых клеток).

У больных Т-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* зафиксирована статистически значимая корреляция с клинико-лабораторными параметрами: достоверно чаще выявлялись гиперлейкоцитоз (среднее количество лейкоцитов $86 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,006$) и повышение лактатдегидрогеназы (среднее значение 3062 Е/л; $p = 0,0004$). Подобной корреляции при В-ОЛЛ найдено не было. Анализ долгосрочных результатов лечения показал, что наличие делеции *CDKN2A* не влияло на прогноз и выживаемость у больных Ph⁻ ОЛЛ: 5-летняя общая выживаемость у пациентов с делецией *CDKN2A* при В-ОЛЛ составила 85 %, при Т-ОЛЛ – 90 %, без делеции – 76 и 80 % соответственно (при p , равном 0,35 и 0,63 соответственно). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при В-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* составила 92 %, при Т-ОЛЛ – 65 %, без делеции – 100 и 82 % соответственно (при p , равном 0,07 и 0,24 соответственно).

Заключение. Делеция *CDKN2A* не влияет на прогноз у больных Ph⁻ ОЛЛ при применении неинтенсивного, но постоянного и длительного цитостатического воздействия, предусмотренного протоколом ОЛЛ-2009.

Ключевые слова: острый Ph-негативный лимфобластный лейкоз, цитогенетические аномалии, делеция локуса гена *CDKN2A*

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-17-24

CDKN2A/p16INK4a deletion is not a poor prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated according to protocol RALL-2009

I.S. Piskunova, T.N. Obukhova, E.N. Parovichnikova, S.M. Kulikov, O.A. Gavrilina, I.A. Lukyanova, V.G. Savchenko
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Introduction. *CDKN2A* deletion is a frequent cytogenetic abnormality in acute lymphoblastic leukemia (ALL), ranging from 18 to 46 %, associating with T-cell ALL, high WBC counts, splenomegaly, lymphadenopathy. In pediatric group of patient's *CDKN2A* deletion was associated with poor event-free survival. The prognostic impact of *CDKN2A* deletion in adult ALL patients appear controversial.

The aim of this study was to evaluate the prognostic impact of the *CDKN2A* deletion in adult patients with acute lymphoblastic leukemia, which were treated by RALL-2009.

Materials and methods. We present the results of the *CDKN2A* deletion in 110 adult patients with newly diagnosed Ph-negative (Ph⁻) ALL, which were treated by RALL-2009 (NCT01193933) since June 2009 till September 2016. Patients characteristics: the median age was 26 years (range 15–54), 65 (59 %) of the 110 patients had a B-precursor phenotype, 42 (38 %) had a T-cell phenotype, 3 (2.7 %) patients – biphenotypical ALL. Interphase fluorescence *in situ* hybridization (FISH) was performed for detection *CDKN2A* deletion, *MLL*, *c-MYC* rearrangement, *TP53* deletion, *t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1*, *t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1* and *iAMP21*. The median follow-up was 31 months (0.5 to 80 months).

Results. The prevalence of the *CDKN2A* deletion in all studied population was 24.3 % (27 cases). Our study demonstrated that *CDKN2A* deletion had no significant association with age, sex and blast cells immunophenotype. The analysis for T-ALL has detected that *CDKN2A* deletion was strongly associated with high WBC count (the median is $86 \times 10^9/L$; $p = 0.006$) and with high lactate dehydrogenase level (the median is 3062 IU; $p = 0.0004$). But in BCP-ALL cases similar correlation was not found. *CDKN2A* deletion didn't have statistically significant impact on outcome of patients. OS for patients with BCP-ALL with and without deletion was 85 and 76 % ($p = 0.35$); DFS was 92 and 65 % ($p = 0.07$), respectively. OS for T-ALL patients with and without deletion was 90 and 80 % ($p = 0.63$); DFS was 100 and 82 % ($p = 0.24$), respectively.

Conclusion: *CDKN2A* deletion is not adverse prognostic factor in adult ALL patients treated according to protocol RALL-2009.

Key words: acute Ph-negative lymphoblastic leukemia, cytogenetic aberrations, *CDKN2A/9p21* deletion

Введение

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) – гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний кроветворной ткани, которые характеризуются поражением костного мозга незрелыми клетками (лимфобластами) с вытеснением ими нормальных гемопоэтических ростков и инфильтрацией различных органов и тканей. В основе развития ОЛЛ лежат генетические нарушения в клетке, приводящие к изменению механизмов регуляции ее цикла и неконтролируемой пролиферации клеток. Все потомки такой клетки-предшественницы несут одни и те же генетические изменения, т. е. являются клональными [1, 2]. Хромосомные перестройки определяют биологические свойства лейкозных клеток, которые обуславливают иммунологические, морфологические и клинические особенности заболевания. У больных ОЛЛ при цитогенетическом исследовании клеток костного мозга клональные хромосомные перестройки выявляются в 60–85 % случаев [3], а при использовании методов флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) – в 80–90 % [4].

Несмотря на значительную эффективность лечения ОЛЛ у детей – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 90 %, – мировой опыт терапии взрослых пациентов демонстрирует не столь оптимистичные результаты: 5-летняя ОВ не превышает 40 % у людей в возрасте от 25 до 59 лет и значительно ниже (<20 %) у пожилых [5, 6]. Столь очевидные различия в эффективности терапии ОЛЛ у детей и взрослых объясняются, в частности, различной встречаемостью цитогенетических и молекулярных аномалий. У взрослых пациентов значительно чаще выявляются неблагоприятные цитогенетические aberrации, например $t(9;22)/BCR-ABL1$, комплексные нарушения кариотипа и гипоплоидия, а наличие сопутствующих заболеваний и иной метаболизм цитостатических препаратов (метотрексата к примеру) часто не позволяют выполнить программную химиотерапию с соблюдением полных доз и интервалов введения химиопрепаратов у этих больных [7].

Спектр молекулярных и генетических изменений при ОЛЛ очень широк, происходит постоянное обновление информации о неслучайных хромосомных перестройках при ОЛЛ и выявлении их взаимосвязей с течением и прогнозом заболевания, эффективности

применяемой терапии. По данным современных публикаций, хромосомный регион 9p21 является частым местом делеции при глиоме (60 %), злокачественных новообразованиях головы и шеи (50 %), раке мочевого пузыря (45 %) [8, 9]. Высокая частота делеции 9p21 была зарегистрирована и при ОЛЛ (от 18 % до 45 %) [10, 11]. На хромосомном участке 9p21 идентифицированы гены: *CDKN2A* (*p16*, *INK4A*), *CDKN2B* (*p15*, *INK4B*), которые кодируют белки, ингибирующие циклинзависимые киназы семейства INK4. Эти белки контролируют клеточный цикл, регулируя активность гена ретинобластомы (RB) и гена *TP53* («страж генома»), а также управляют переходом клетки от фазы G1 к фазе S, т. е. являются супрессорами развития опухоли. Утрата активности *CDKN2A* приводит к инактивации белка RB и провоцирует нерегулируемую пролиферацию клеток [11]. Для обнаружения делеции гена *CDKN2A* проводят стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) (G-дифференциальное окрашивание хромосом), FISH и количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

В настоящий момент прогностическое значение делеции гена *CDKN2A* при ОЛЛ до конца не изучено. Ряд исследователей показали, что делеция *CDKN2A* является неблагоприятным прогностическим фактором. В исследовании N.A. Heegema и соавт. 6-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у детей с делецией *CDKN2A* была ниже, чем без нее (61 % против 76 %; $p < 0,0001$) [12]. Такая же корреляция была обнаружена в исследовании Na Xu и соавт. у взрослых пациентов с ОЛЛ [13]. В то же время в других исследованиях подобной корреляции обнаружено не было [10, 14].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение прогностического значения делеции *CDKN2A* у взрослых пациентов с Ph⁻ ОЛЛ при лечении по протоколу Российского многоцентрового исследования ОЛЛ-2009.

Материалы и методы

В исследование были включены 110 взрослых пациентов (54 женщины и 56 мужчин от 15 до 54 лет, средний возраст – 26 лет) с впервые выявленным Ph⁻ ОЛЛ. Все больные проходили лечение с июня 2009 г. по сентябрь 2016 г. в гематологических отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская клиническая больница». Всем больным выполнено исследование FISH (100 пациентам ретроспективное, 10 – проспективное) аспирата костного мозга и/или субстрата биопсийного материала, полученного до начала терапии. Медиана наблюдения за больными, включенными в исследование, составила 31 месяц (0,5–80 мес).

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании клинических и лабораторных данных: общего анализа крови, цитологического, цитохимического и гистологического исследований костного мозга (биопсийного материала), данных иммунофенотипирования (табл. 1) согласно критериям классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the immunological characterization of leukemias, EGIL) [15]. Иммунофенотипирование было выполнено всем больным. У 65 (58,5 %) из них был установлен В-клеточный вариант ОЛЛ (по классификации EGIL иммунофенотип определен как VI у 17 больных, VII – у 38, VIII – у 10), у 42 (37,8 %) – Т-клеточный ОЛЛ (иммунофенотип TI/TII – у 25 больных, TIII – у 12, TIV – у 5). У 3 (2,7 %) больных верифицирован бифенотипический вариант ОЛЛ. Среди пациентов с Т-клеточным иммунофенотипом у 3 была диагностирована Т-клеточная лимфома из предшественников (отсутствие или менее 25 % бластных клеток в костном мозге, наличие лимфобластов в иных очагах поражения).

Всем пациентам проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2009 (исследование ОЛЛ-2009 зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01193933, дизайн представлен в многочисленных публикациях [16, 17]). Отличие протокола ОЛЛ-2009 от предыдущих протоколов лечения заключается в следующем:

- в деинтенсификации индукционного этапа лечения: уменьшена кратность введений препаратов в I фазе индукции – с 4 до 3 введений (антрациклиновые антибиотики), во II фазе – с 2 до 1 введения (циклофосфан) и с 4 до 2 блоков (цитарабин);
- в отказе от применения ранней (сразу после 2 фаз индукции) интенсивной высокодозной консолидации (например, курсы RACOP, FLAG-Ida, или высокие дозы цитарабина с митоксантроном, или высокие дозы метотрексата, которые использовались в программе «ОЛЛ-2005», в протоколе немецкой группы GMALL-07/03);
- в длительном использовании аспарагиназы на всех этапах лечения;
- и, самое главное, в соблюдении непрерывности лечения после достижения полной ремиссии с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, N = 110

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients, N = 110

Показатель Criteria	Значение Value
Острый лимфобластный лейкоз: Acute lymphoblastic leukemia:	
В-клеточный вариант, n B-cell phenotype, n	65
Т-клеточный вариант, n T-cell phenotype, n	42
Бифенотипический вариант Biphenotypic variant	2
Медиана возраста, лет Median age, years	26 (15–54)
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, median (range) $\times 10^9/\text{L}$	16,9 (0,4–785)
Гемоглобин, медиана (диапазон), г/л Hemoglobin, median (range), g/L	95 (35–82)
Тромбоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, median (range) $\times 10^9/\text{L}$	56 (2–595)
Лактатдегидрогеназа, медиана (диапазон), ЕД/л Lactate dehydrogenase, median (range), U/L	1056 (150–12 804)
Бластные клетки: Blast cells:	
в костном мозге, % in bone marrow, %	84 (0*–98)
в периферической крови, % in peripheral blood, %	60 (0*–97)
Спленомегалия, n Splénomegaly, n	30
Гепатомегалия, n Hepatomegaly, n	37
Нейролейкоз, n Neuroleukemia, n	18
Увеличенное средостение, n Mediastinum involvement, n	28

* Разброс в костном мозге от 0 до 98 % бластных клеток.

* The range in the bone marrow from 0 to 98 % of blast cells.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выполняли в научно-клинической лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для проведения СЦИ клетки костного мозга культивировали в питательной среде RPMI 1640 с добавлением 20 % эмбриональной телячьей сыворотки, глутамина и антибиотика на 24 ч. G-дифференциальное окрашивание хромосом проводили с использованием краски Wright (Merck, Германия). При возможности анализировали не менее 20 метафазных пластинок. В каждом случае анализировали 200 интерфазных ядер с четкими сигналами. Кариотип описывали в соответствии с Международной системой номенклатуры хромосом человека (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature – ISCN 2013) [18].

FISH выполняли по протоколу фирмы-производителя. Анализ проводили под флуоресцентным микроскопом Axio Imager A2 (Carl Zeiss, Германия). В исследовании использовали локус-специфичные зонды (все – фирмы Abbott Molecular, USA) для выявления:

- делеции локуса 9p21 – зонд LSI CDKN2A/CEP 9,
- делеции 17p13 (TP53) – LSI TP53/CEP 17,
- транслокаций с вовлечением локуса гена *c-MYC* – LSI MYC Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe,
- транслокации t(12;21) и iAMP21 – LSI ETV6/RUNX1,
- транслокации t(1;19) – TCF3/PBX1 Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe,
- транслокаций с вовлечением локуса гена *MLL* – LSI MLL Dual Color Break Apart Rearrangement Probe.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SAS 9.4. Анализ ОВ и БРП проводили с помощью метода Каплана–Майера, статистическую значимость различий между кривыми выживаемости в группах определяли с помощью теста log-rank. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При СЦИ делящиеся клетки обнаружены у 94 (85 %) пациентов, нормальный кариотип – у 46 (48,9 %),

но при FISH у 12 (26 %) из них были найдены цитогенетические aberrации. У 17 (18 %) пациентов выявлен псевдодиплоидный кариотип (кариотип, в котором 46 хромосом, но есть структурные перестройки). Клоны клеток не менее чем с 5 хромосомными аномалиями (комплексные нарушения кариотипа) наблюдались у 10 (10,6 %) из 94 больных ОЛЛ. Гиперплоидный набор хромосом выявлен у 26 (27,6 %) пациентов. Причем у 8 (30,7 %) пациентов из данной группы обнаружена трисомия хромосомы 8; у 9 (34,6 %) – трисомия хромосомы 21. Клон гипоплоидных клеток присутствовал у 5 (5,3 %) пациентов.

При исследовании FISH чаще всего (у 27 пациентов, 24,3 %) выявляли делецию *CDKN2A*. Перестройка гена *MLL* обнаружена у 9 (8,1 %) пациентов, делеция 17p53 – у 6 (5,5 %), перестройка гена *c-MYC* – у 2 (1,8 %), внутривитрихромосомная амплификация 21 (iAMP21) – у 1 пациента. Характерная для В-линейных ОЛЛ транслокация t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1* была выявлена в 1 случае (0,9 %). Криптическая транслокация t(12;21)(p13;q22) с образованием химерного гена *ETV6-RUNX1* не найдена ни у одного пациента (табл. 2).

Делеция *CDKN2A/9p21*. Делеция *CDKN2A* выявлена у 27 (24,3 %) пациентов. При этом чаще всего

Таблица 2. Результаты цитогенетического исследования (СЦИ и FISH) пациентов, включенных в исследование

Table 2. Standard cytogenetic and FISH data of patients

Цитогенетическая aberrация Cytogenetic aberrations	Имунофенотипические варианты острого лимфобластного лейкоза Immunophenotype of acute lymphoblastic leukemia			
	В-клеточный, n = 65 B-precursor, n = 65	Т-клеточный, n = 42 T-cell, n = 42	бифенотип, n = 3 biphenotypic, n = 3	Всего, n = 110 Total, n = 110
Делеция <i>CDKN2A/9p21</i> <i>CDKN2A/9p21</i> deletion	14	11	2	27
Транслокации с вовлечением региона 11q23 Translocations involving the region 11q23	7	2	–	9
Делеция p53 (17p13) p53 (17p13) deletion	2	3	1	6
Перестройка гена <i>c-MYC</i> <i>c-MYC</i> rearrangement	2	–	–	2
t(1;19)(q23;p13)/ <i>TCF3-PBX1</i>	1	–	–	1
iAMP 21	1	–	–	1
t(12;21)(p13;q22)/ <i>ETV6-RUNX1</i>	–	–	–	0
Нормальный кариотип Normal karyotype	23	11	–	34
Гиперплоидия более 46 хромосом Hyperploidy more than 46 chromosomes	16	8	2	26
Гипоплоидия менее 46 хромосом Hypoploidy less than 46 chromosomes	1	4	–	5
Псевдодиплоидный кариотип Pseudodiploid karyotype	11	6	–	17
Комплексные нарушения кариотипа Complex karyotype disorders	4	5	1	10

Примечание. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование; FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*.
Note. FISH – fluorescence *in situ* hybridization.

присутствовала гомозиготная делеция – у 19 (17 %) пациентов, гетерозиготная найдена у 8 (7,2 %) пациентов. При В-ОЛЛ делеция *CDKN2A* обнаружена у 14 (21,5 %) из 65 пациентов, при Т-ОЛЛ – у 11 (26,1 %) из 42 пациентов, при бифенотипическом варианте – у 2 (1,8 %) из 3 пациентов. Частота делеции *CDKN2A* была приблизительно одинакова у мужчин и женщин (табл. 3). Так как мы не выявили статистически значимой корреляции между клинико-лабораторными показателями и выживаемостью больных в группах с гомозиготной и гетерозиготной делециями *CDKN2A*, мы объединили их в 1 группу.

Ни у одного пациента с делецией *CDKN2A* не было выявлено других хромосомных aberrаций, таких как t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1*, делеция p53(17p13), t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*, транслокация с вовлечением локуса гена *MLL* и *c-Myc*. У 1 пациента с делецией *CDKN2A* была найдена внутривитрихромосомная амплификация 21-й хромосомы (*iAMP21*).

У пациентов с В-ОЛЛ мы не выявили корреляции между клинико-лабораторными показателями и делецией *CDKN2A*. У больных Т-ОЛЛ с делецией *CDKN2A*

была обнаружена статистически значимая корреляция: достоверно чаще наблюдался гиперлейкоцитоз (среднее количество лейкоцитов $86 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,006$), а также высокая концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – среднее значение 3062 Е/л; $p = 0,0004$ (см. табл. 3).

Эффективность лечения (достижение полной ремиссии, летальность, резистентность) и долгосрочные результаты (ОВ и БРВ) были проанализированы у всех 110 больных. Процент достижения полной ремиссии у больных с делецией *CDKN2A* выше, чем у больных без делеции (94,7 % в сравнении с 84,9 %); ранней летальности – 10,3 % и 10,7 % соответственно. Основной причиной смерти больных в период индукции ремиссии стали инфекционные осложнения. Доля тех больных, у кого ремиссия была достигнута после предфазы, составила 10,7 % (с делецией *CDKN2A*) и 14,9 % (без делеции), после I фазы индукции – 78,5 и 55,1 %, после II фазы индукции – 7,1 и 13,7 % соответственно. Резистентность к терапии была диагностирована у 1 (3,5 %) больного с делецией *CDKN2A* и у 12 (10,4 %) без делеции.

Анализ выживаемости в зависимости от наличия делеции *CDKN2A* или ее отсутствия у больных В- и Т-ОЛЛ

Таблица 3. Корреляция клинико-лабораторных показателей больных Т- и В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с делецией *CDKN2A* и без нее
Table 3. Correlation between clinical and laboratory parameters of T-cell and B-precursor acute lymphoblastic leukemia patients with or without *CDKN2A* deletion

Показатели (медиана) Criteria (median)	В-клеточный ОЛЛ B-precursor acute ALL			Т-клеточный ОЛЛ T-cell acute ALL		
	Делеция <i>CDKN2A</i> <i>CDKN2A</i> deletion					
	–	+	<i>p</i>	–	+	<i>p</i>
Возраст, годы Age, years	20,5	27	0,10	33	23	0,081
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	81	85	0,99	105	116	0,92
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	13,5	8,9	0,92	86	20,3	0,0060
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Platelets, $10^9/\text{L}$	67	48,5	0,47	36	97	0,018
Бластные клетки: Blast cells						
в КМ, % in BM, %	88,6	86,2	0,58	88	80	0,39
в ПК, % in PB, %	59,5	51	0,97	74	71	0,63
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	79	82	0,49	93	80,6	0,016
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	12	9,2	0,41	12,6	10	0,13
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	900	961	0,80	3062	1016	0,0004
Альбумин, г/л Albumin, g/L	42,1	39,3	0,21	37	42	0,22

Примечание. КМ – костный мозг, ПК – периферическая кровь, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
Note. BM – bone marrow, PB – peripheral blood, ALL – acute lymphoblastic leukemia, LDH – lactate dehydrogenase.

не выявил статистически значимых отличий: 5-летняя ОВ у пациентов В-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* составила 85 %, без делеции – 76 % ($p = 0,35$) (рис. 1а), а 5-летняя БРВ – 92 и 65 % соответственно ($p = 0,07$) (рис. 1б).

У пациентов с Т-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* 5-летняя ОВ доходила до 90 %, без делеции – до 80 % ($p = 0,63$), БРВ равнялась 100 и 82 % соответственно ($p = 0,24$) (рис. 2а, б).

Обсуждение

На сегодняшний день одной из главных стратегий лечения ОЛЛ является индивидуальный подход при выборе тактики лечения для каждого пациента с учетом биологических особенностей опухолевых клеток. Такой подход привел к улучшению результатов лечения ОЛЛ. По данным международных исследований, ОВ взрослых пациентов составляет 40–50 % [19]. По результатам ОЛЛ-2009, 5-летняя ОВ всех больных составила 59 %, БРВ – 65 % [20]. Протокол ОЛЛ-2009

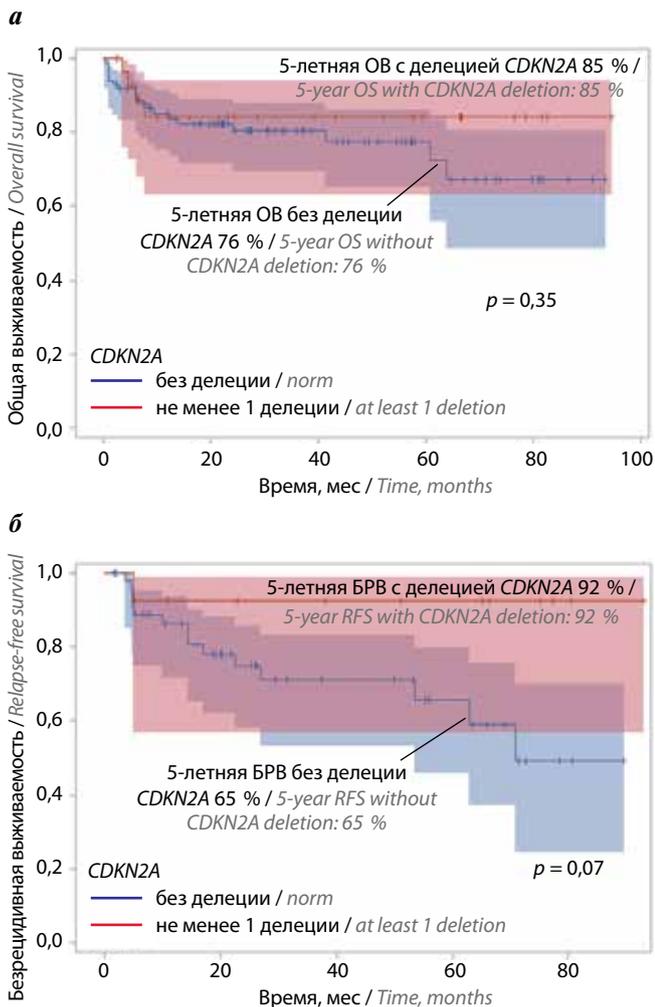


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость больных В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с делецией *CDKN2A* и без нее: а – общая (ОВ), б – безрецидивная (БРВ), $n = 65$

Fig. 1. Five-year survival of B-precursor acute lymphoblastic leukemia patients with or without *CDKN2A* deletion: а – overall (OS), б – relapse-free (RFS), $n = 65$

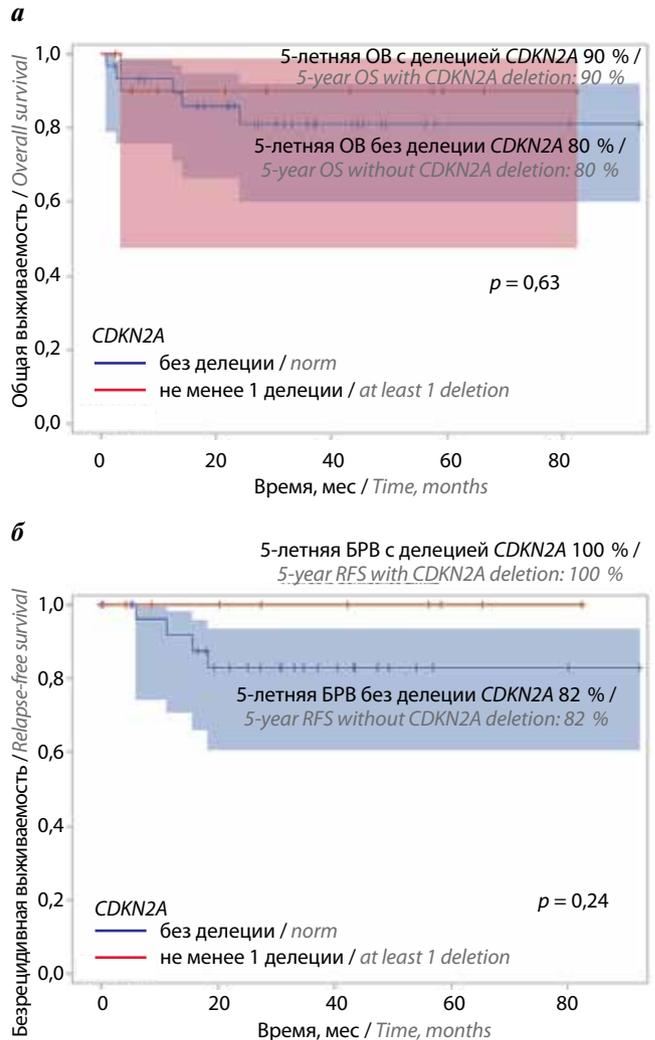


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных Т-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* и без нее: а – общая (ОВ), б – безрецидивная (БРВ), $n = 42$

Fig. 2. Five-year survival of T-ALL patients with and without *CDKN2A* deletion: а – overall (OS), б – relapse-free (RFS), $n = 42$

отличается неинтенсивным, но постоянным химиотерапевтическим воздействием и малым числом аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет воспроизводить программу лечения в региональных центрах.

Несмотря на достигнутые успехи лечения ОЛЛ, риск развития рецидива при стандартной химиотерапии остается достаточно высоким (40–50 %) в сравнении с трансплантацией [21]. Использование общеизвестных факторов неблагоприятного прогноза не всегда позволяет с уверенностью отнести пациента к той или иной группе риска. Поэтому обнаружение новых генотипических характеристик лейкозных клеток даст возможность создать иные дифференцированные подходы к лечению больных ОЛЛ.

Делеция *CDKN2A/9p21* является частой цитогенетической абберацией при ОЛЛ, однако до сих пор нет единого мнения о ее прогностическом значении, что делает актуальным дальнейшие исследования. По данным литературы, частота выявления делеции гена *CDKN2A*

при ОЛЛ у взрослых и детей составляет 18–46 % [4–6]. Все авторы подчеркивают, что наиболее надежным и точным методом детекции данной аберрации является FISH.

На сегодняшний день в ряде исследований получены противоречивые результаты прогностического значения делеции *CDKN2A* при ОЛЛ. Некоторые показали высокую частоту обнаружения делеции *CDKN2A* при Т-ОЛЛ (58–70 %) [22, 23]. Кроме того, была отмечена высокая корреляция делеции *CDKN2A* с гиперлейкоцитозом, спленомегалией, лимфаденопатией и более короткой ОВ [24–26]. В других исследованиях такой корреляции выявлено не было [27–29]. Противоречивость результатов, возможно, объясняется малой выборкой пациентов, включенных в исследования, а также техническими различиями выявления делеции *CDKN2A* (FISH, ПЦР-метод) и проведением статистической обработки данных в общей группе ОЛЛ (В- и Т-ОЛЛ).

В нашем исследовании частота делеции *CDKN2A* среди всех больных ОЛЛ составила 24,3 %. Мы не выявили отчетливой корреляционной связи между частотой делеции *CDKN2A* и характеристиками больных ОЛЛ: возрастом, полом и иммунофенотипом опухлевых клеток.

По данным исследования М. Kim и соавт., показатель ОВ взрослых пациентов с гомозиготной делецией *CDKN2A* был ниже, чем у больных с гетерозиготной делецией *CDKN2A* [9]. Согласно результатам выполненного нами исследования, чаще всего выявлялась гомозиготная делеция — у 19 (70 %) из 27 пациентов и не обнаружено значимых различий клинико-лабо-

раторных показателей и показателей ОВ и БРВ у пациентов с гетеро- и гомозиготной делецией *CDKN2A*.

В проведенном нами исследовании ни у одного пациента с делецией *CDKN2A* не выявлено перестройки региона 11q23 (локуса гена *LL*), *c-MYC*, t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1*, t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*. Только у 1 пациента с делецией *CDKN2A* была найдена интрахромосомная амплификация (*iAMP21*). Поэтому нам не удалось провести корреляционный анализ делеции *CDKN2A* с другими общеизвестными цитогенетическими факторами прогноза при ОЛЛ. Аналогичные результаты были представлены в работах других исследователей [9, 13].

Важным итогом выполненного исследования можно считать выявление достоверной корреляционной связи между делецией *CDKN2A* и рядом лабораторных параметров (таких как лейкоцитоз и высокий показатель ЛДГ) у больных Т-ОЛЛ. Из чего можно сделать вывод, что Т-ОЛЛ с наличием делеции *CDKN2A* характеризуется более агрессивным течением. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [30].

Заключение

В проведенном исследовании показано, что наличие делеции *CDKN2A* не влияет на прогноз и выживаемость взрослых пациентов Ph⁻ ОЛЛ при применении неинтенсивного, но постоянного и длительного цитостатического воздействия, предусмотренного терапией по протоколу ОЛЛ-2009. Для больных Т-ОЛЛ с делецией *CDKN2A* характерны гиперлейкоцитоз, высокий показатель ЛДГ, что может свидетельствовать о более агрессивном течении заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. С. 289–342. [Savchenko V.G. Program treatment of blood diseases. M.: Praktika, 2012. P. 289–342 (In Russ.).]
2. Mullighan C.G., Phillips L.A., Su X. et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2008;322:1377–80. DOI: 10.1126/science.1164266. PMID: 19039135.
3. Зотова Е.В., Лукьянова А.С. Хромосомные перестройки при ОЛЛ. Вестник гематологии 2013;9(2):18–9. [Zotova E.V., Lukyanova A.S. Chromosomal aberrations in ALL. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2013;9(2):18–9 (In Russ.).]
4. Betts D.R., Kingston J.E., Dorey E.L. et al. Monosomy 20: A nonrandom finding in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1990;2(3):182–5. PMID: 2078508.
5. Paul S., Kantarjian H., Jabbour E.J. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* 2016;91(11):1645–66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010. PMID: 27814839.
6. Sive J.I., Buck G., Fielding A. et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012;157(4):463–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x. PMID: 22409379.
7. Göker E., Lin J.T., Trippett T. et al. Decreased polyglutamylation of methotrexate in acute lymphoblastic leukemia blasts in adults compared to children with this disease. *Leukemia* 1993;7(7):1000–4. PMID: 7686600.
8. Usvasalo A., Savola S., Rätty R. et al. *CDKN2A* deletions in acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults: An array CGH study. *Leuk Res* 2008;32:1228–35. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.01.014. PMID: 18328560.
9. Kim M., Yim S.H., Cho N.S. et al. Homozygous deletion of *CDKN2A* (p16, p14) and *CDKN2B* (p15) genes is a poor

- prognostic factor in adult but not in childhood Blineage acute lymphoblastic leukemia: a comparative deletion and hypermethylation study. *Cancer Genet Cytogen* 2009;195:59–65. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.013. PMID: 19837270.
10. Mirebeau D., Acquaviva C., Suci S. et al. The prognostic significance of CDKN2A, CDKN2B and MTAP inactivation in Blineage acute lymphoblastic leukemia of childhood. Results of the EORTC studies 58881 and 58951. *Haematologica* 2006;91(7):881–5. PMID: 16818274.
 11. Ueda K., Yoshimi A., Kagoya Y. et al. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of mixed lineage leukemia fusion leukemia through upregulation of p16. *Cancer Sci* 2014;105(5):509–12. DOI: 10.1111/cas.12386. PMID: 24612037.
 12. Heerema A., Harland N., Martha G. et al. Association of chromosome arm 9p abnormalities with adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1999;94(5):1537–44. PMID: 10477677.
 13. Xu N., Li Y.L., Zhou X. et al. CDKN2 Gene Deletion as Poor Prognosis Predictor Involved in the Progression of Adult BLineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Cancer* 2015;6(11):1114–20. DOI: 10.7150/jca.11959. PMID: 26516359.
 14. Lee D.S., Lee J.H., Min H.C. et al. Application of high throughput cell array technology to FISH: investigation of the role of deletion of p16 gene in leukemias. *Biotechnol* 2007;127(3):355–60. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2006.07.019. PMID: 16949174.
 15. 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. Leukemia* 1995;9(10):1783–6. PMID: 7564526.
 16. 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;3:6–16. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;3:6–16 (In Russ.)].
 17. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2011;83(7):7–11. [Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Isaev V.G. et al. First results of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia therapy of adults according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. *Терапевтический архив = Therapeutic archive* 2011;83(7):7–11 (In Russ.)]. PMID: 21894746.
 18. ISCN 2013: an International System For Human Cytogenetic Nomenclature. Eds.: L. Schaffer, J. McGovan-Jordan. Basel: S. Karger, 2013. NLM ID: 101590878 [Book].
 19. Bassan R., Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Clin Oncol* 2011;29(5):532–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1382. PMID: 21220592.
 20. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Троицкая В.В. и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2016;88(7):15–24. [Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. et al. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. *Терапевтический архив = Therapeutic archive* 2016;88(7):15–24 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688715-24. PMID: 27459610.
 21. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113(18):4153–62. DOI: 10.1182/blood-2008-11-185132. PMID: 19141862.
 22. Kuiper R.P., Schoenmakers E.F., van Reijmersdal S.V. et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007;21(6):1258–66. DOI: 10.1038/sj.leu.2404691. PMID: 17443227.
 23. Bertin R., Acquaviva C., Mirebeau D. et al. CDKN2A, CDKN2B, and MTAP gene dosage permits precise characterization of mono- and bi-allelic 9p21 deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37(1):44–57. DOI: 10.1002/gcc.10188. PMID: 12661005.
 24. Carter T.L., Watt P.M., Kumar R. et al. Hemizygous p16 (INK4A) deletion in pediatric acute lymphoblastic leukemia predicts independent risk of relapse. *Blood* 2001;97(2):572–4. PMID: 11154239.
 25. Graf Einsiedel H., Taube T., Hartmann R. et al. Deletion analysis of p16 (INKA) and p15 (INKb) in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4629–31. PMID: 12036898.
 26. Takeuchi S., Bartram C.R., Seriu T. et al. Analysis of a family of cyclin-dependent kinase inhibitors: p15/MTS2/INK4B, p16/MTS1/INK4A, and p18 genes in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 1995;86(2):755–60. PMID: 7606004.
 27. Faderl S., Kantarjian H.M., Manshour T. et al. The prognostic significance of p16INK4a/p14ARF and p15INK4b deletions in adult acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1855–61. PMID: 10430092.
 28. van Zutven L.J., van Drunen E., de Bont J.M. et al. CDKN2 deletions have no prognostic value in childhood precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005;19(7):1281–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2403769. PMID: 15843818.
 29. Mirebeau D., Acquaviva C., Suci S. et al. The prognostic significance of CDKN2A, CDKN2B and MTAP inactivation in Blineage acute lymphoblastic leukemia of childhood. Results of the EORTC studies 58881 and 58951. *Haematologica* 2006;91(7):881–5. PMID: 16818274.
 30. Schiffman J.D., Wang Y., McPherson L.A. et al. Molecular inversion probes reveal patterns of 9p21 deletion and copy number aberrations in childhood leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;193(1):9–18. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.03.005. PMID: 19602459.

Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластомами, получающих антрациклиновые антибиотики

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Е.В. Склянная^{1,2}, М.А. Эль-Хатиб¹, И.А. Сологуб²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького Минздрава Донецкой народной республики; Украина, 283003 Донецк, просп. Ильича, 16;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава Донецкой народной республики; Украина, 283045 Донецк, просп. Ленинский, 47

Контакты: Марьям Аднан Ибрагим Эль-Хатиб el-khatib.mariam@yandex.ru

Введение. Кардиальные осложнения, обусловленные терапией антрациклинами, существенно снижают качество жизни и нередко становятся причиной смерти пациентов, достигших ремиссии по основному заболеванию.

Цель исследования — изучение факторов риска и распространенности повреждения миокарда у пациентов с гемобластомами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики.

Материалы и методы. Проанализирована 131 история болезни пациентов с гемобластомами, получавших антрациклин-содержащие курсы полихимиотерапии. На I этапе исследования больные были разделены на 2 группы по возрастному принципу: 1-ю группу составили 77 больных в возрасте 18–50 лет (в среднем 25,6 ± 3,4 года), 2-ю — 54 пациента в возрасте 51–75 лет (в среднем 56,8 ± 4,6 года). При этом оценивалась распространенность антрациклиновой кардиотоксичности (КТ) среди пациентов указанных возрастных групп. На II этапе пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков повреждения миокарда антрациклиновыми антибиотиками. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, влияние медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

Результаты. Распространенность КТ у пациентов молодого возраста составила 38,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 25,6–51,6 %), среди пациентов старшей возрастной категории — 14,3 % (95 % ДИ 5,3–26,7 %). Частота развития КТ достоверно выше среди лиц молодого возраста ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,018$). По результатам однофакторного регрессионного анализа, значимыми факторами риска развития повреждения миокарда в группе пациентов с признаками КТ являлись: возраст младше 50 лет — отношение шансов (ОШ) 2,69; 95 % ДИ 1,05–6,84; кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин (ОШ 5,17; 95 % ДИ 1,38–27,55) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (ОШ 23,38; 95 % ДИ 6,49–84,14). При многофакторном регрессионном анализе, независимыми факторами риска развития повреждения миокарда оказались кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² (ОШ 6,17; 95 % ДИ 1,32–28,71) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,09–7,28).

Выводы. Достоверно более высокая частота развития КТ наблюдается среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Ключевые слова: химиотерапия, кардиотоксичность, антрациклиновая кардиомиопатия, факторы риска, кардиопротекция

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-25-30

Risk factors and incidence of myocardial damage in patients with hemoblastosis receiving anthracycline antibiotics

N.T. Vatutin^{1,2}, E.V. Sklyannaya^{1,2}, M.A. El-Khatib¹, I.A. Sologub²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Ministry of Health of Donetsk people's Republic; 16 Ilyicha prospect, Donetsk 283003, Ukraine;

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Donetsk people's Republic; 47 Leninsky prospect, Donetsk 283045, Ukraine

Introduction. The anthracycline antibiotics cause clinically significant manifestations of cardiotoxicity (CT) — myocardial injuries, reducing both quality and life expectancy of the oncological patients.

The purpose of the study was to evaluate the incidence and risk factors anthracycline-induced CT in patients with hemoblastosis.

Materials and methods. The study included 131 case histories of patients with hemoblastosis, treated with anthracyclines. Patients were divided into two groups according to age — the 1st group involved 77 patients aged from 18 up to 50 years (average age of 25.6 ± 3.4 years), the 2nd — 54 patients aged from 51 up to 75 years (average age of 56.8 ± 4.6 years). At the first investigation phase we studied the incidence of anthracycline-induced CT in various age groups patients. The second phase devoted to studying potential risk factors (a cumulative dose

more than 240 mg/m², a female, an age, the accompanying application of mediastinal radiation therapy or other cardiotoxic drugs, cardioprotection absence) influence on anthracycline-induced CD frequency.

Results. The incidence of CT in young patients was 38.2% (95% confidence interval (CI) 25.6–51.6%), among the older age group – 14.3% (95% CI 5.3–26.7%). The incidence of CT is significantly higher among young people ($\chi^2 = 5.63$, $p = 0.018$). According to the results of univariate regression analysis, significant risk factors for the development of myocardial damage in patients with CT signs were: age <50 years – the odds ratio (OR) 2.69; 95% CI 1.05–6.84; the cumulative anthracycline dose more than 240 mg/m² by doxorubicin (OR 5.17, 95% CI 1.38–27.55) and the absence of prophylactic cardioprotective therapy (OR 23.38, 95% CI 6.49–84.14). In multivariate regression analysis independent risk factors for myocardial damage development were only the cumulative anthracyclines dose more than 240 mg/m² (OR 6.17, 95% CI 1.32–28.71) and the absence of prophylactic cardioprotective therapy (OR 2.82, 95% CI 1.09–7.28).

Conclusions. Statistically significant higher anthracycline-induced cardiotoxicity frequency appeared in young patients. Reliable ($p < 0.05$) cardiotoxicity risk factors were cumulative dose more than 240 mg/m² and cardioprotection absence.

Key words: chemotherapy, cardiotoxicity, anthracycline-induced cardiomyopathy, risk factors, cardioprotection

Введение

Антрациклиновые антибиотики (доксорубин, идарубин, митоксантрон и др.) широко используются в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Однако их применение в значительной степени ограничено развитием побочных эффектов, наиболее частым из которых является кардиотоксичность (КТ) [1, 2]. Опасность антрациклиновых повреждений сердца заключается в трудностях диагностики, продолжительном бессимптомном течении и возможности манифестации как в период проведения, так и через несколько лет после завершения противоопухолевой терапии. При этом сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие антрациклиновой кардиомиопатии, как правило, является резистентной к проводимому лечению [3, 4]. Кардиальные осложнения, обусловленные терапией антрациклинами, существенно снижают качество жизни и нередко становятся причиной смерти пациентов, достигших ремиссии по основному заболеванию. Среди возможных патогенетических механизмов антрациклиновой КТ рассматриваются активация перекисного окисления липидов, повреждение ДНК и митохондрий, внутриклеточная перегрузка ионами кальция, адренергическая дисфункция, ингибирование топоизомеразы и нарушение экспрессии кардиальных генов [5–9]. Клинически антрациклиновая КТ может проявляться признаками систолической и/или диастолической дисфункции, ишемией миокарда, нарушениями ритма и проводимости, а также поражением перикарда [7, 10, 11].

Согласно данным литературы к основным факторам риска развития антрациклиновой КТ относят кумулятивную дозу препарата выше 240 мг/м² в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст (старше 65 и младше 18 лет), сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии и т.д.) [1, 4, 12, 13]. Следует отметить, что вопрос о факторах риска развития КТ, в частности о кумулятивной дозе антрациклинов, при которой развиваются ее проявления, по-прежнему является спорным.

Согласно результатам большинства исследований, частота возникновения КТ резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов, равной 550 мг/м². Однако, согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК), у пациентов, получивших суммарную дозу 240 мг/м², уже подразумевается наличие субклинических проявлений КТ, в связи с чем они относятся к группе высокого риска, должны подвергаться тщательному кардиальному мониторингу и проходить профилактическое лечение [1]. Исходя из вышесказанного, выявление факторов риска, изучение патогенеза, разработка методов профилактики и ранней диагностики антрациклиновой КТ являются важнейшими научными и практическими задачами.

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска и распространенности повреждения миокарда у пациентов с гемобластами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии для взрослых Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава Донецкой народной республики (Донецк) и получивших антрациклиновые антибиотики (доксорубин, идарубин, митоксантрон) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Для исследования была отобрана 131 история болезни пациентов от 18 до 75 лет (средний возраст $48,7 \pm 1,5$ года), в том числе 63 женщины (48 %) и 68 мужчин (52 %). Из 131 больного 49 (37,4 %) страдали неходжкинскими лимфомами, 44 (33,6 %) – лимфогранулематозом, 24 (18,3 %) – острым миелобластным лейкозом, 12 (9,1 %) – острым лимфобластным лейкозом, 2 (1,5 %) – хроническим лимфолейкозом. Всем больным проводилось лечение по схемам полихимиотерапии, включающим в себя

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, $M \pm \sigma$ Table 1. Characteristics of patients included in the study, $M \pm \sigma$

Критерий Criteria	1-я группа, $n = 77$ 1 st group, $n = 77$	2-я группа, $n = 54$ 2 nd group, $n = 54$
Средний возраст, лет Average age, years	25,6 ± 3,4	56,8 ± 4,6
Пол, мужской: женский Gender, male : female	35 : 42	33 : 21
Площадь поверхности тела, m^2 Body surface area, m^2	1,78 ± 0,11	1,82 ± 0,09
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, mg/m^2 The average anthracyclines cumulative dose, mg/m^2	495 ± 67,9	438 ± 56,7

Примечание. M – среднее, σ – стандартное отклонение.
Note. M – mean, σ – standard deviation.

антрациклиновые антибиотики: СНОР (17 пациентов), R-СНОР (29), СНОЕР (2), R-СНОЕР (2), ВЕА-СОРР (32), АВВД (14), «7+3» (23) и OLL-2009 (12 пациентов).

На I этапе исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-ю составили 77 пациентов от 18 до 50 лет (средний возраст 25,6 ± 3,4 года), 2-ю – 54 в возрасте от 51 до 75 лет (56,8 ± 4,6 года). Существенных различий по полу, площади поверхности тела и скорости введения антрациклинов между сравниваемыми группами не было (табл. 1).

Оценивалась распространенность антрациклиновой КТ среди пациентов различных возрастных групп. Критериями развития КТ считали:

- тахикардию в покое, изменения сегмента ST, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT по данным стандартной электрокардиографии и ее суточного мониторирования;
- снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 % или более чем на 10 % от исходного значения по данным эхокардиографии.

На II этапе пациентов распределили на 2 группы по наличию или отсутствию признаков повреждения миокарда антрациклиновыми антибиотиками. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 mg/m^2 в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст, сопутствующее применение других КТ-препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходная сопутствующая кардиальная патология, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакета прикладной статистической программы «MedStat». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и Шапиро–Уилка (W). Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 . Для выявления связи развития КТ

и предполагаемых факторов риска применялся однофакторный регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) развития КТ при влиянии различных факторов риска определяли с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ) с использованием углового преобразования Фишера. Для выявления независимых факторов риска развития КТ был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Критерием включения переменных в многофакторный анализ было наличие связи с прогнозируемым фактором ($p \leq 0,05$), определенной при однофакторном анализе. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По результатам I этапа исследования признаки КТ были обнаружены у 22 пациентов молодого возраста (38,2 %; 95 % ДИ 25,6–51,6 %) и у 7 больных старшей возрастной категории (14,3 %; 95 % ДИ 5,3–26,7 %). Было выявлено, что частота развития КТ достоверно выше среди молодых пациентов ($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$), что было неожиданным, так как предполагалось, что пожилые больные более подвержены токсическому воздействию антрациклинов по причине стартовой сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

На II этапе исследования все больные были повторно разделены на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия у них признаков КТ. Было изучено влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 mg/m^2 в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст, сопутствующее применение других КТ-препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ. Для выявления такой связи был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 2), и по его результатам в группе пациентов с признаками КТ значимыми факторами риска

Таблица 2. Взаимосвязь кардиотоксичности с клинико-демографическими показателями пациентов по результатам однофакторного регрессионного анализа**Table 2.** Correlation of cardiotoxicity with clinical and demographic characteristics of patients based on univariate regression analysis

Критерий Criteria	ОШ OR	ДИ, % CI, %	p
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м ² в пересчете на доксорубицин The cumulative drug dose above 240 mg/m ² (calculated by doxorubicin)	5,17	1,38–27,55	0,04
Женский пол Female gender	0,54	0,24–1,84	0,06
Возраст младше 50 лет Age <50 years	2,69	1,05–6,84	0,03
Сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии Concomitant use of other cardiotoxic drugs or mediastinal radiation therapy	0,76	0,33–1,50	0,49
Исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии Initial presence of concomitant cardiac pathology	0,82	0,56–1,14	0,88
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции Absence of cardioprotection	23,38	6,49–84,14	0,01

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости.
Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval, p – level of statistical significance.

Таблица 3. Взаимосвязь кардиотоксичности с клинико-демографическими показателями пациентов по результатам многофакторного регрессионного анализа**Table 3.** Correlation of cardiotoxicity with clinical and demographic characteristics of patients based on multivariate regression analysis

Фактор Factors	ОШ OR	ДИ, % CI, %	p
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м ² в пересчете на доксорубицин The cumulative drug dose above 240 mg/m ² (calculated by doxorubicin)	6,17	1,32–28,71	0,01
Возраст младше 50 лет Age <50 years	0,82	0,42–1,63	0,31
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции Absence of cardioprotection	2,82	1,09–7,28	0,03

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости.
Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval, p – level of statistical significance.

развития повреждения миокарда оказались: возраст младше 50 лет, кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Для определения независимых факторов риска развития КТ был использован многофакторный регрессионный анализ (табл. 3), по результатам которого независимыми факторами риска развития повреждения миокарда стали кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Обсуждение

Традиционно считается, что в группе высокого риска антрациклиновой КТ находятся дети и больные

пожилого возраста [1, 4]. Так, крупное исследование [6] обнаружило развитие сердечно-сосудистых осложнений у 8,1 % среди более чем 32 тыс. пациентов, прошедших лечение антрациклиновыми антибиотиками по поводу различных онкологических заболеваний в детском возрасте. Пожилые пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, являются 2-й подгруппой, которую наиболее часто поражает КТ из-за большой распространенности классических сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, делающих данную категорию больных более восприимчивой к дополнительному воздействию химиотерапии [8, 9]. Однако в нашем исследовании были получены противоположные результаты. Достоверно более высокая частота развития

КТ была выявлена в подгруппе пациентов молодого возраста. Данный факт обусловлен значительно более редким назначением молодым пациентам препаратов, обладающих свойствами кардиопротекции, по причине меньшей распространенности стартовой кардиоваскулярной патологии. При изучении влияния потенциальных факторов риска развития КТ установлено, что независимыми факторами риска развития повреждения сердца у наших пациентов стали кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2016 г.) для профилактики развития КТ рекомендуется обязательное назначение кардиопротективной терапии при достижении кумулятивной дозы антрациклинов 240 мг/м², так как при последующем увеличении дозы вероятность повреждения сердца значительно повышается [1]. При этом к профилактической терапии относят применение таких препаратов, как ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), β-адреноблокаторы, метаболические и антиоксидантные средства [1].

Выбор времени и метода защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, зависит от множества

факторов. Если исходный риск развития КТ высок из-за уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний или неконтролируемых факторов риска, а также если кумулятивная доза антрациклинов составляет 240 мг/м² и более, то необходима жесткая коррекция факторов риска и профилактическое назначение кардиопротективных препаратов. Несомненно, вопрос профилактики антрациклиновой КТ требует дальнейшего глубокого изучения, так как на сегодняшний день целесообразность назначения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или β-адреноблокаторов у пациентов с исходным низким риском КТ, получающих терапию антрациклинами, является недоказанной, а проведенное нами исследование свидетельствует, что назначение кардиопротективной терапии способствует достоверному снижению уровня развития антрациклиновой КТ у пациентов старшей возрастной категории.

Выводы

1. Более высокая частота развития КТ наблюдалась среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард.

2. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293. PMID: 22997448.
- Снеговой А.В., Вицены М.В., Копп М.В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли* 2015;4:369–78. [Snegovoy A.V., Vitsenya M.V., Kopp M.V. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors* 2015;4:369–78 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
- Калинкина Н.В. Повреждение сердца антрациклинами. Донецк: Каштан, 2008. [Kalinkina N.V. Heart damage by anthracyclines. Kashtan: Donetsk, 2008. (In Russ.)].
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей 2016;15(1):50–7. [Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal* 2016;15(1):50–7 (In Russ.)]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115.
- Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал* 2017;3(143):145–54. [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G. et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2017;3(143):145–54 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263–302. PMID: 10789823.
- Manrique C.R., Park M., Tiwari N. et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol* 2017;11:1–12. DOI: 10.1177/1179546817697. PMID: 28469492.
- Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat*

- Rev 2011;37(4):300–11. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.11.001. PMID: 21126826.
10. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122–31. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9. PMID: 15226229.
 11. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34(15):1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181. PMID: 22789916.
 12. Miolo G.M., La Mura N., Nigri P. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol* 2006;40(3): 149–61.
 13. Volkova M., Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214–20. DOI: 10.2174/157340311799960645. PMID: 22758622.

Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009

В.А. Охмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова,
А.О. Мальчикова, А.Г. Коробова, И.Н. Фролова, В.Г. Савченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Контакты: Владимир Александрович Охмат okhmatvladimir@mail.ru

Цель исследования – изучить частоту и характер инфекционных осложнений у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, разработанному Российской исследовательской группой по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL).

Материалы и методы. Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало больных *de novo* ОЛЛ, получавших химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009. Период наблюдения за больными составил 6 мес. В исследование были включены 44 больных ОЛЛ в возрасте от 17 до 61 года (медиана 26 лет), которым было проведено 272 курса химиотерапии (51 индукция, 221 консолидация). При поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России гиперлейкоцитоз был у 25 % больных, статус 3–4 балла по шкале ECOG – у 61 %, тяжелые инфекционные осложнения – у 22 %, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – у 9 %.

Результаты. Гранулоцитопению регистрировали в 91 (33 %) из 272 курсов химиотерапии, чаще в индукции (71 %), чем в консолидации (25 %), отношение шансов (ОШ) 7,2; $p < 0,0001$. Продолжительность гранулоцитопении была значимо больше на этапе индукции, чем на этапе консолидации – 24 дня против 7 дней; $p < 0,0001$. Необходимость перевода больных в ОРИТ возникла в 4 % курсов химиотерапии, чаще на этапе индукции (18 %) в сравнении с консолидацией (0,5 %; ОШ 47,1; $p < 0,0001$). Среднее число эпизодов инфекции на 1 больного составило 1,1 (от 0 до 3 эпизодов). У 14 (32 %) из 44 больных не было назначения антибиотиков в течение 6 мес наблюдения. Фебрильную нейтропению регистрировали в 49 (18 %) из 272 курсов химиотерапии, чаще на этапе индукции (55 %), чем в консолидации (10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$). Ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (47 %), реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). Клинически доказанными инфекциями были пневмония (35 %) и инфекция мягких тканей (12 %). Среди возбудителей бактериемии ($n = 15$) грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (67 % против 33 %). Частота инвазивных микозов (ИМ) составила 14 %, превалировал инвазивный аспергиллез (9 %), который развивался только на этапе индукции. На этапе консолидации не было случаев ИМ, вызванных плесневыми грибами.

Заключение. Исследование продемонстрировало невысокую частоту инфекций у больных ОЛЛ на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, причем за 6 мес наблюдения антимикробные препараты не назначались 32 % больных. Инфекционные осложнения преобладали на этапе индукции в сравнении с этапом консолидации. Этот факт касался как инфекций, вызванных бактериями, так и грибами, ведущими среди которых были аспериллы. Все случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, регистрировали только на этапе индукции.

Ключевые слова: гемобластозы, острый лейкоз, фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, инвазивный микоз

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40

Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol

V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova,
A.O. Malchikova, A.G. Korobova, I.N. Frolova, V.G. Savchenko
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

The aim of this study was to evaluate incidence and type of infections in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with ALL-2009 protocol during different chemotherapy cycles.

Materials and methods. Prospective study (2013–2015) included patients with *de novo* ALL, receiving chemotherapy with ALL-2009 protocol. Patients were followed for 6 month. Total of 44 patients with ALL aged 17–61 years (median age 26 years) were enrolled in the study. These patients received 272 chemotherapy cycles (51 – induction, 221 – consolidation). On admission to National Research Center for Hematology hyperleukocytosis was in 25 % of patients, ECOG score ≥ 3 – in 61 %, severe infections – in 22 %, hospitalization to intensive care unit (ICU) – in 9 %.

Results. Neutropenia was in 91 (38 %) of 272 chemotherapy cycles, predominantly in induction (71 %) compared to consolidation (25 %), odds ratio (OR) 7.2; $p < 0.0001$. Median duration of neutropenia was more prolonged in induction compared to consolidation (24 vs 7 days);

$p < 0.0001$). Patients were transferred to ICU in 4 % of chemotherapy cycles, predominantly in induction (18 %) then in consolidation (0.5 %; OR 47.1; $p < 0.0001$).

Mean number of infections was 1.1 (0–3) per patient and 14 (32 %) of 44 patients did not receive any antibiotics throughout all study period (6 month). Febrile neutropenia occurred in 18 % of chemotherapy cycles, and more frequently in induction compared to consolidation (55 % vs 10 %, OR 5.9, $p < 0.0001$). The majority of febrile events were attributable to clinically documented infections (47 %), followed by fever of unknown origin (29 %) and bloodstream infection (BSI) (24 %). Clinically documented infections were represented by pneumonia (35 %) and cellulitis (12 %). Gram-negative and Gram-positive bacteria accounted for 67 % and 33 % of BSI pathogens ($n = 15$), consequently. Invasive mycoses (IM) were in 14 % of patients. The main IM was invasive aspergillosis (9 %). All cases of invasive aspergillosis occurred in induction. None cases of IM caused by molds were observed in consolidation.

Conclusions. Our study demonstrates relatively low incidence of infections on different chemotherapy cycles in ALL patients treated with ALL-2009 chemotherapy protocol and 32 % of patients did not receive any antibiotics throughout all study period (6 month). Bacterial and fungal infections prevailed in induction compared to consolidation. The predominant IM was invasive aspergillosis. All cases of IM caused by molds occurred in induction.

Key words: hematological malignancies, acute leukemia, febrile neutropenia, infectious complications, invasive mycosis

Введение

Реализация современных программ химиотерапии сопряжена с высоким риском возникновения инфекционных осложнений, и наибольшее их число, как правило, регистрируют у больных острыми лейкозами [1]. Вероятность развития инфекций зависит от «глубины» и продолжительности гранулоцитопении. Эти параметры могут существенно варьировать на различных протоколах цитостатической терапии по причине неодинаковой токсичности.

Российские «педиатрические» протоколы по лечению острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), разработанные кооперативной клинической группой «Москва–Берлин» (МВ), возглавляемой проф. А.И. Карачунским, обладают высокой эффективностью при существенно меньшей токсичности ($p < 0,01$) у детей в возрасте до 18 лет по сравнению с немецкими программами Берлин – Франфуркт – Мюнстер (BFM) [2]. Так, 7-летняя общая выживаемость детей в возрасте от 1 года до 18 лет составила 71 ± 3 % на протоколе МВ-91 и 74 ± 2 % – на протоколе BFM, притом что длительность гранулоцитопении более 10 дней, развитие тромбоцитопении, анемии регистрировались существенно реже [2].

Суммировав итоги собственных исследований, а также опираясь на опыт применения протокола МВ-2002 у взрослых больных, научно-исследовательская группа по лечению ОЛЛ у взрослых предложила протокол ОЛЛ-2009 [3].

В отличие от прежних протоколов лечения взрослых больных ОЛЛ, в новый протокол ОЛЛ-2009 были внедрены следующие принципы:

1) деинтенсификация индукционного этапа лечения – уменьшение числа введений антрациклиновых антибиотиков (с 4 до 3) в I фазе индукции, циклофосфана (с 2 до 1 блока) и цитарабина (с 4 до 2 блоков) во II фазе индукции;

2) отказ от применения ранней (сразу после 2 фаз индукции) интенсивной высокодозной консолидации, например, курсов RACOP, FLAG-Ida, высоких доз цитарабина с митоксантроном или высоких доз

метотрексата, которые использовались в программе ОЛЛ-2005, в протоколе немецкой группы GMALL-07/03;

3) длительное использование аспарагиназы на всех этапах лечения;

4) самое главное – непрерывность лечения после достижения полной ремиссии с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении.

Цель нашего исследования – изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ОЛЛ на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Материал и методы

В исследование были включены больные с впервые выявленными ОЛЛ, госпитализированные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» («НМИЦ гематологии») Минздрава России (Москва) с 2013 по 2015 г. Всем больным проводили химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009 [3]. Период наблюдения за больными составил 6 мес, что соответствовало 7 этапам химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, включающим 2 курса индукции и 5 курсов консолидации. Больные Rh-положительными и резистентными формами ОЛЛ были исключены из исследования. К резистентным формам ОЛЛ относили случаи недостижения полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [4]. При температуре выше 38°C или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). Модификацию противомикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований, а при персистирующей лихорадке неясной этиологии выполняли замену антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем).

При температуре от 38 °С и более перед назначением антибиотиков у больных забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона (Becton Dickinson, США), при сохранении температуры более 38 °С исследование повторяли через 5–7 дней. Компьютерную томографию (КТ) 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 (БАЛ) на бактерии и грибы.

Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур – BD BACTEC FX (Becton Dickinson, США). При наличии симптомов инфекции диагностически значимым считали однократное выделение из гемокультуры грамотрицательных микроорганизмов, а также таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus* группы «viridans», *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* spp. Выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. подтверждали двумя гемокультурами. Считали, что бактериемия вызвана сочетанием микроорганизмов, если 2 разных по виду микроорганизма были выделены из 1 гемокультуры одновременно или из разных гемокультур с интервалом в 2 нед или менее.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Инвазивные микозы (ИМ) (доказанный, вероятный, возможный) определяли на основании критериев диагностики EORTC/MSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008 г.) [5]. Наличие гепатолиенального кандидоза у больных без кандидемии предполагали на основании выявления очагов в печени и/или селезенке при ультразвуковом исследовании, или КТ с внутривенным контрастированием, или магнитно-резонансной томографии и получения положительного эффекта от назначения противогрибковых препаратов.

Мокроту и жидкость БАЛ исследовали на агаризованной среде Чапека или Сабуро. При появлении культуры грибов проводили их микроскопию и идентификацию. У всех больных с пневмонией определяли галактоманнан в сыворотке крови и жидкости БАЛ. Исследование антигена *Aspergillus* в образцах сыворотки крови больных проводили методом иммуноферментного анализа (Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad Laboratories, США). Антиген считали положительным при значениях индекса в сыворотке от 0,5 и выше, в жидкости БАЛ – от 1,0 и выше.

Для проведения исследования была создана база данных, в которую вносили все анализируемые параметры с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли

точный критерий Фишера (p_p). При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод соотношения шансов (Odds Ratio). Построение кривых выживаемости проводили по методике Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 44 больных ОЛЛ (22 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 17 до 61 года (медиана 26 лет). Большинство больных (68 %) были переведены из других стационаров и при поступлении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 61 % больных, гиперлейкоцитоз – у 25 %, тяжелые инфекционные осложнения – у 22 % (в т.ч. пневмония у 20 %, инфекция мягких тканей у 2 %). Часть больных (9 %) была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при поступлении в наш центр.

За 180 дней наблюдения 44 больным ОЛЛ было проведено 272 курса химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, в том числе 51 курс индукции и 221 курс консолидации. В курсы консолидации включали 2-й курс индукции, если ремиссия острого лейкоза была достигнута после 1-го курса индукции. Таким образом, анализ инфекционных осложнений в консолидации проводили у всех больных в ремиссии острого лейкоза.

Гранулоцитопению регистрировали в 91 (33 %) курсе химиотерапии, чаще на этапах индукции в сравнении с консолидацией (71 % против 25 %, ОШ 7,2; $p < 0,0001$) (табл. 1). На этапе индукции медиана продолжительности гранулоцитопении была значимо больше, чем на этапе консолидации, и составила 24 дня против 7 дней; $p < 0,0001$. Необходимость перевода больных в ОРИТ возникла в 4 % ($n = 10$) курсов химиотерапии, и этот показатель был статистически значимо выше на этапе индукции в сравнении с консолидацией (18 % против 0,5 %; ОШ 47,1; $p < 0,0001$).

Среднее число эпизодов инфекции на 1 больного составило 1,1 (от 0 до 3 эпизодов). Следует отметить, что у 14 (32 %) из 44 больных не было назначения антибиотиков за 6 мес наблюдения. Фебрильную нейтропению регистрировали при проведении 49 (18 %) из 272 курсов химиотерапии, статистически значимо чаще на этапе индукции, чем на этапе консолидации (55 % против 10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Ведущим показанием к назначению антибиотиков у больных ОЛЛ была клинически доказанная инфекция (47 %), реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). Как на этапе индукции, так и на этапе консолидации основным показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (соответственно 50 и 43 %). Клинически доказанными инфекциями были пневмония (17, или 35 %) и инфекция мягких

Таблица 1. Показания к назначению антибиотиков, частота развития гранулоцитопении и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 1. Indications for antibiotic administration, rate of neutropenia and admission to ICU on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

Показатель Criterion	Курсы ХТ, абс. (%), HT cycles, abs. (%)			ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
	Всего Total	Индукция Induction	Консолидация Consolidation		
Число курсов ХТ Number of HT cycles	272	51	221	–	–
Гранулоцитопения Neutropenia	91 (33 %)	36 (71 %)	55 (25 %)	7,2 (3,7–14,2)	<0,0001
Длительность гранулоцитопении, медиана (диапазон), дни Duration of neutropenia, the median (range), days	9 (2–45)	24 (4–45)	7 (2–24)	–	<0,0001
Перевод в ОРИТ Admission to ICU	10 (4 %)	9 (18 %)	1 (0,5 %)	47,1 (5,8–382)	<0,0001
Назначение антибиотиков Administration of antibiotics	49 (18 %)	28 (55 %)	21 (10 %)	11,6 (5,7–23,6)	<0,0001
Показания к назначению антибиотиков: Indications for antibiotic administration:					
Клинически доказанная инфекция: Clinically documented infections:	23 (47 %)	14 (50 %)	9 (43 %)	1,3 (0,4–4,2)	0,62
– пневмония, – pneumonia,	17 (35 %)	12 (43 %)	5 (24 %)	2,4 (0,7–8,4)	0,23
– инфекция мягких тканей, – cellulitis	6 (12 %)	2 (7 %)	4 (19 %)	3,1 (0,5–18,6)	0,38
Лихорадка неясной этиологии Fever of unknown origin;	14 (29 %)	6 (21 %)	8 (38 %)	2,3 (0,6–8)	0,22
Бактериемия Bloodstream infection	12 (24 %)	8 (29 %)	4 (19 %)	1,7 (0,4–6,6)	0,52

Примечание. ХТ – химиотерапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. HT – chemotherapy; OR – odds ratio; CI – confidence interval; ICU – intensive care unit.

тканей (6, или 12 %). Пневмония несколько чаще возникала на этапе индукции (43 % против 24 %; ОШ 2,4; $p = 0,23$), а инфекция мягких тканей – в консолидации (19 % против 7 %, ОШ 3,1; $p = 0,38$). Бактериемия преобладала над лихорадкой неясной этиологии в индукции (29 % против 21 %), и наоборот: лихорадку неясной этиологии регистрировали чаще, чем бактериемию, в консолидации (38 % против 19 %). В течение 6 мес лечения по протоколу ОЛЛ-2009 вероятность развития бактериемии у 44 больных составила 25,3 % (рис. 2). Причем, у больных ОЛЛ не было ни одного случая бактериемии после 90-го дня от первого поступления в ФГБУ «НМИЦ гематологии», что примерно соответствовало сроку окончания 1-го курса консолидации. Медиана возникновения бактериемии от первого поступления в «НМИЦ гематологии» составила 18 (1–89) дней.

За 6 мес лечения было диагностировано 12 случаев бактериемии, из них 9 (75 %) были вызваны 1 микроорганизмом и 3 (25 %) – их сочетанием. Всего было выделено 15 микроорганизмов, включая 10 (67 %) грамотрицательных и 5 (33 %) грамположительных (табл. 2). Среди возбудителей бактериемии на этапе индукции доли грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов были идентичны (по 50 %), в то время как на этапе консолидации выделяли только грамотрицательные бактерии.

Среди энтеробактерий ($n = 10$) продукция БЛРС (β -лактамаз расширенного спектра действия) определялась у 2 (20 %) изолятов *Klebsiella pneumoniae*. За период исследования у больных ОЛЛ не было зарегистрировано ни одного случая выделения из гемокультуры неферментирующих микроорганизмов. Из 5 случаев бактериемии, вызванной грамположи-

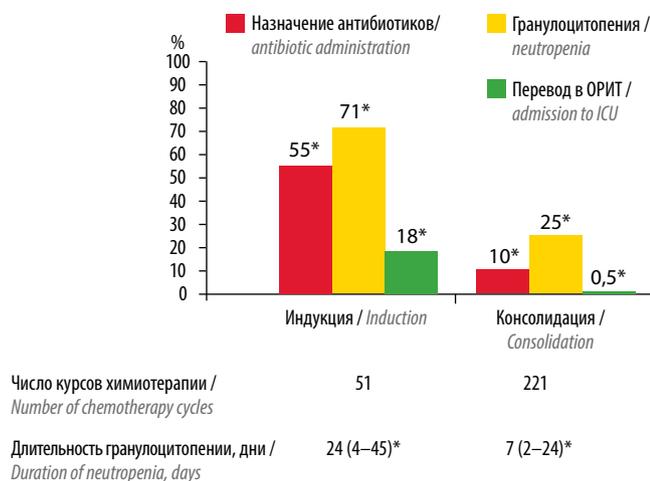


Рис. 1. Частота назначения антибиотиков, развития гранулоцитопении и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом (* $p < 0,0001$)

Fig. 1. Rate of antibiotic administration, neutropenia and admission to intensive care unit (ICU) on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia (* $p < 0,0001$)

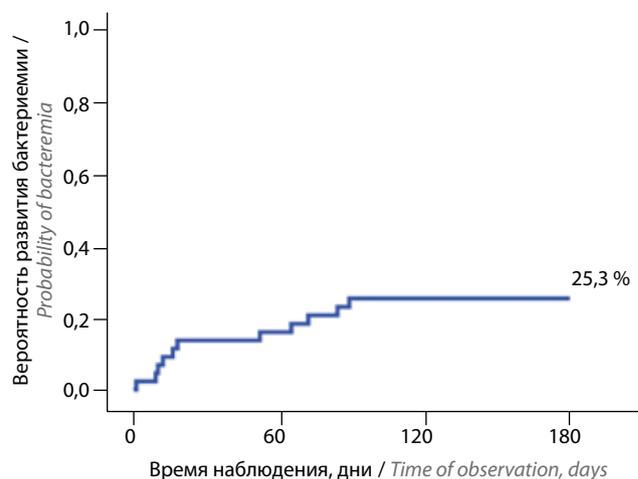


Рис. 2. Вероятность развития в течение 180 дней бактериемии у больных острым лимфобластным лейкозом на этапах индукции и консолидации

Fig. 2. 180 days-probability of bacteremia on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

Таблица 2. Спектр возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 2. Bloodstream infection pathogens in patients with acute lymphoblastic leukemia on induction and consolidation cycles

Возбудитель бактериемии Bloodstream infection pathogens	Случаи бактериемии на этапах химиотерапии, абс. (%) Cases of bacteremia on chemotherapy cycles, abs. (%)		
	Индукция Induction	Консолидация Consolidation	Всего Total
Число микроорганизмов Number of microorganisms	10	5	15
<i>Escherichia coli</i>	1 (10)	2 (40)	3 (20)
<i>Salmonella</i> spp.	2 (20)	1 (20)	3 (20)
<i>Klebsiellae pneumoniae</i>	1 (10)	1 (20)	2 (13)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (20)	—	2 (13)
<i>Bacillus cereus</i>	2 (20)	—	2 (13)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (10)	—	1 (7)
<i>Enterobacter asburae</i>	1 (10)	—	1 (7)
<i>Citrobacter youngae</i>	—	1 (20)	1 (7)

тельными бактериями, отмечено 2 случая выделения такого редкого возбудителя, как *Bacillus cereus*. В одном из них была диссеминированная форма инфекции с поражением головного мозга, печени и селезенки; в другом — сочетание бактериемии, вызванной *B. cereus* и *Enterococcus faecalis*, с инвазивным аспергиллезом легких. При диссеминированной форме инфекции излечение было достигнуто в результате длительного применения меропенема (50 дней) с последующим назначением ципрофлоксацина (30 дней).

При сочетании бактериемии (*B. cereus* и *E. faecalis*) с инвазивным аспергиллезом легких летальный исход наступил на следующий день после выделения бактерий из гемокультуры, несмотря на адекватную антимикробную и противогрибковую терапию, включавшую меропенем, даптомицин и вориконазол.

Доказанный, вероятный и возможный ИМ развились у 7 (16 %) из 44 больных. Частота ИМ на этапе индукции составила 14 % (у 6 из 44 больных) и 2 % (у 1 из 42 больных) — в консолидации. Все случаи ИМ,

Таблица 3. Спектр инвазивных микозов на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 3. Invasive mycoses in patients with acute lymphoblastic leukemia on induction and consolidation cycles

Инвазивный микоз Invasive mycosis	Случаи инвазивных микозов на этапах химиотерапии, абс. (%) Cases of invasive fungal infections on chemotherapy cycles, abs. (%)		
	Индукция Induction	Консолидация Consolidation	Всего Total
Число инвазивных микозов Number of invasive mycoses	6	1	7
Инвазивный аспергиллез (вероятный) Invasive aspergillosis, probable	3 (50)	—	3 (43)
Сочетание инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный) Concomitant invasive aspergillosis (probable) and mucormycosis (proven)	1 (17)	—	1 (14)
Гепатолиенальный кандидоз (предполагаемый*) Hepatosplenic candidiasis (suspected*)	2 (33)	1	3 (43)

*Предполагаемый на основании клинических и радиологических данных.

* Suspected based on clinical and radiological data.

вызванных плесневыми грибами ($n = 4$), возникли на этапе индукции, и не было ни одного случая в консолидации (табл. 3). Частота ИМ, входящих в категорию «доказанный» и «вероятный», составила 9 % ($n = 4$). В спектре ИМ были инвазивный аспергиллез (43 %), гепатолиенальный кандидоз (43 %) и сочетание инвазивного аспергиллеза с мукормикозом (14 %). Инвазивный аспергиллез диагностировали только на этапе индукции с частотой 9 % (у 4 из 44 больных). Медиана развития инвазивного аспергиллеза от 1-й госпитализации в «НМИЦ гематологии» была равна 33 (22–78) дня, гепатолиенального кандидоза – 47 (23–55) дней. Вероятность возникновения инвазивного аспергиллеза у 44 больных ОЛЛ в течение 6 мес исследования составила 9,1 % (рис. 3).

В течение 6 мес умерли 2 (5 %) из 44 больных ОЛЛ. Все случаи летального исхода были вызваны инфекционными осложнениями и возникли на этапе индукции (смерть на 13-й и 53-й дни от дебюта инфекции). На этапе консолидации летальных исходов не было. В одном случае причиной смерти послужила бактериемия, вызванная 2 микроорганизмами (*B. cereus* и *E. faecalis*) в сочетании с инвазивным аспергиллезом легких (вероятный), в другом – сочетанием инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный).

Обсуждение

На 1 больного ОЛЛ приходится от 2,5 до 2,8 эпизодов фебрильной нейтропении в период проведения химиотерапии [1, 6]. За 180 дней наблюдения мы регистрировали в среднем 1,1 эпизод инфекции у больных ОЛЛ, а в 14 (32 %) случаях антибиотики вообще не назначались. В нашем исследовании все больные получали химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009, и можно полагать, что меньшая частота инфекций

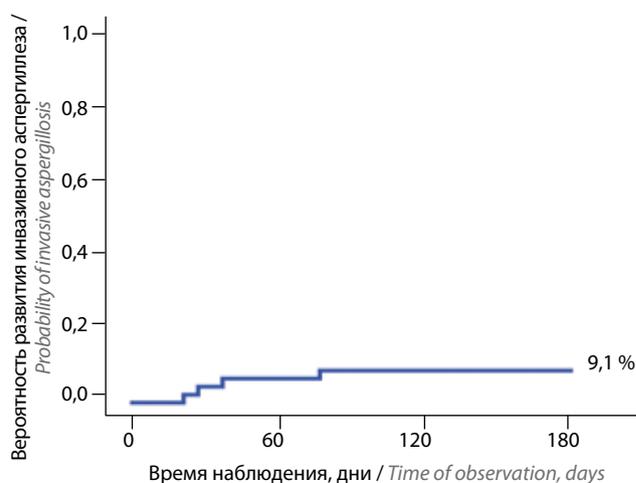


Рис. 3. Вероятность развития в течение 180 дней инвазивного аспергиллеза у больных острым лимфобластным лейкозом на этапах индукции и консолидации

Fig. 3. 180 days-probability of invasive aspergillosis on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

была обусловлена невысокой токсичностью данной программы. В основе этого протокола лежит принцип постоянного непрерывного воздействия с коррекцией дозы цитостатиков в зависимости от степени миелосупрессии. Уменьшение дозы или отмена иммуносупрессивных препаратов при снижении числа лейкоцитов обеспечивают невысокую частоту и продолжительность гранулоцитопении и, как следствие, меньший риск возникновения инфекционных осложнений. Так, гранулоцитопению регистрировали в 33 % курсах химиотерапии, а фебрильную нейтропению – в 18 %. На этапе индукции в сравнении с консолидацией статистически значимо чаще отмечалась и была продолжительнее гранулоцитопения

(71 % против 25 %; 24 дня против 7 дней), что коррелировало со значимо большей частотой инфекций (55 % против 10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$).

Инфекционный процесс в период гранулоцитопении принято объединять термином «фебрильная нейтропения» или «нейтропеническая лихорадка». В 90-е годы наиболее частым проявлением фебрильной нейтропии являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции в период гранулоцитопении, а клинически и микробиологически доказанные инфекции регистрировали реже. Клинически доказанными считаются случаи инфекции, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми их проявлениями являются пневмония, инфекция мягких тканей и др. Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились, как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов диагностики, так и за счет сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов. В связи с этим характер инфекционных осложнений и, следовательно, показания к назначению противомикробных препаратов могут значительно отличаться от опубликованных ранее. В работе Р.А. Pizzo [1], проведенной с 1975 по 1980 г. и включавшей детей и подростков с гемобластомами и солидными опухолями, был представлен анализ 793 эпизодов нейтропенической лихорадки, из которых 48,2 % были обусловлены лихорадкой неясной этиологии, 27,1 и 24,7 % — соответственно микробиологически и клинически доказанными инфекциями. В 1998 г. в российском проспективном многоцентровом исследовании применения антибиотиков в лечении 66 эпизодов инфекции у 56 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) ведущую позицию также занимала лихорадка неясной этиологии (51,5 %), далее следовала клинически (38 %) и микробиологически (10,5 %, бактериемии) доказанная инфекция [7].

В нашем исследовании получены иные результаты, и ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (47 %); реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). В многоцентровом исследовании из Италии, опубликованном в 2015 г. и включавшем 227 эпизодов лихорадки у 316 больных ОЛЛ (78 % взрослых, 22 % детей), 1-ю позицию среди инфекционных осложнений занимала микробиологически доказанная инфекция (57 %), далее следовали лихорадка неясной этиологии (34 %) и клинически доказанная

инфекция — 9 % [8]. В этиологии инфекций преобладали бактерии ($n = 90$), далее следовали грибы ($n = 20$) и вирусы ($n = 6$). В 13 случаях выявлено сочетание микроорганизмов, в основном бактерий и грибов (в 12 из 13). Похожие данные были получены в 2016 г. при анализе 138 случаев фебрильной нейтропии у 48 детей с острыми лейкозами (ОЛЛ 83,3 % и ОМЛ 16,7 %) [6]. В этом исследовании преобладала микробиологически доказанная инфекция (50 %), реже регистрировали клинически доказанную (35 %) и лихорадку неясной этиологии (15 %). Основное число случаев микробиологически доказанной инфекции было представлено бактериемией. При анализе спектра и этиологии 193 эпизодов инфекций у 66 больных ОМЛ (2013–2015) основным показанием к назначению антибиотиков также была клинически доказанная инфекция (44 %), далее следовали лихорадка неясной этиологии (39 %) и бактериемия (17 %) [9].

В большинстве случаев микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении служит выделение бактерий из гемокультуры. Спектр микроорганизмов, ответственных за развитие бактериемии у больных гемобластомами, периодически претерпевает изменения, и в настоящее время имеется тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов, среди которых ведущую позицию занимают бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, причем для большинства из них характерно наличие резистентности ко многим современным антибиотикам [10]. Преобладание в этиологии инфекций кровотока полирезистентных грамотрицательных бактерий было продемонстрировано в многоцентровом проспективном исследовании из Италии среди больных гемобластомами, где было проанализировано 575 эпизодов бактериемии, из которых 14,4 % случаев были вызваны сочетанием 2 микроорганизмов и более [11]. Грамотрицательные бактерии составили 52,8 %, а грамположительные — 46,6 %. Основными грамотрицательными бактериями были *Escherichia coli* (52,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (18,7 %) и *K. pneumoniae* (12,2 %). Резистентность к цефалоспорином III поколения была выявлена у 36,9 % из 265 изолятов энтеробактерий. Устойчивость к меропенему имели 20,9 % грамотрицательных бактерий, включая 71,2 % изолятов *P. aeruginosa* и 34,1 % изолятов *K. pneumoniae*.

В России, по данным многоцентрового исследования 1654 возбудителей бактериемии у больных гемобластомами, было также отмечено некоторое преобладание грамотрицательных микроорганизмов над грамположительными (49,7 % против 42,7 %) [12]. Среди энтеробактерий с высокой частотой встречались БЛРС-положительные изоляты. Так, продукция БЛРС определялась у 40 % штаммов *E. coli* и у 60 % изолятов *K. pneumoniae*. В 2 других российских исследованиях, включавших детей и подростков с гемобластомами, было вновь подтверждено преобладание грамотрицательных микроорганизмов (55–57,4 %)

над грамположительными (42,6–45 %) в этиологии бактериемий [13, 14].

Что касается грамположительных бактерий, как уже было сказано ранее, их частота в этиологии инфекций у больных гемобластомами снизилась за последние годы. В спектре бактериемий, вызванных грамположительными бактериями, преобладают коагулазонегативные стафилококки, а среди них *Staphylococcus epidermidis* [10]. В последнее время регистрируется увеличение числа стрептококковых инфекций, причем частота *S. pneumoniae* незначительна, в основном это представители стрептококков группы «viridans», среди которых чаще встречаются *Streptococcus mitis* и *Streptococcus sanguis* [13].

Полученные нами результаты по этиологии бактериемии у больных гемобластомами сопоставимы с мировыми тенденциями: среди возбудителей бактериемии грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (67 % против 33 %). Следует отметить, что все грамотрицательные микроорганизмы были представлены энтеробактериями, причем *Salmonella* spp. конкурировали с *E. coli* и *K. pneumoniae*. Среди грамположительных микроорганизмов, помимо *S. aureus* и *E. faecalis*, присутствовали такие редкие бактерии, как *B. cereus*.

В последние годы регистрируется увеличение частоты выделения из гемокультуры микроорганизмов, ранее относившихся к редким бактериям. Описаны случаи тяжелого сепсиса, вызванного *B. cereus* [15]. Эти грамположительные спорообразующие факультативно анаэробные бактерии генотипически и фенотипически сходны с *B. anthracis* и встречаются повсеместно, благодаря устойчивости к экстремальным условиям окружающей среды. До недавнего времени *B. cereus* считали причиной нетяжелых пищевых токсикоинфекций у людей с нормальным иммунитетом, и выделение этого микроорганизма из гемокультуры относили к контаминации образцов крови. Однако за последние годы была показана способность *B. cereus* вызывать фульминантные бактериемии у иммунокомпрометированных больных. Причем для больных с гранулоцитопенией характерна диссеминированная форма инфекции с частым поражением головного мозга. Тактика антимикробной терапии при диссеминированных инфекциях, вызванных *B. cereus*, до конца не определена по причине ограниченного числа случаев, описанных в мировой литературе. Известно, что *B. cereus* способны продуцировать БЛРС и, как следствие, проявлять резистентность к цефалоспорином III–IV поколения и пенициллинам. В связи с этим препаратами выбора в лечении тяжелых случаев данной инфекции у больных гемобластомами являются карбапенемы. Помимо карбапенемов активность *in vitro* в отношении *B. cereus* проявляют фторхинолоны и ванкомицин. Однако, даже несмотря на своевременное и адекватное лечение, летальность при диссеминированных формах инфекции может достигать 60–80 %.

В нашем исследовании эпизоды бактериемии ($n = 2$), вызванные *B. cereus*, протекали крайне тяжело и была необходимость в длительной противомикробной терапии (в течение 80 дней). Причиной смерти послужила бактериемия, вызванная в одном случае 2 микроорганизмами (*B. cereus* и *E. faecalis*) в сочетании с инвазивным аспергиллезом легких (вероятный), в другом – сочетанием инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный).

Вторыми по частоте возбудителями инфекционных осложнений после бактерий у больных острыми лейкозами являются грибы. В настоящее время в структуре ИМ преобладают плесневые грибы, и среди них ведущими являются *Aspergillus* spp. По данным ретроспективного анализа 538 случаев ИМ (доказанных и вероятных) у 11 802 больных гемобластомами из 18 гематологических отделений Италии, частота ИМ во всей анализируемой группе составила 4,6 % ($n = 538$), наиболее высокой она была среди больных ОМЛ (12 %), а 2-ю позицию занимали больные ОЛЛ (6,5 %) [16]. Среди ИМ преобладал инвазивный аспергиллез (58 %), реже наблюдалась кандидемия (33 %). С 2012 по 2014 г. было проведено первое в Российской Федерации многоцентровое проспективное исследование по ИМ у 808 больных гемобластомами (739 взрослых, 69 детей) из 19 гематологических отделений страны [17]. Частота ИМ (доказанный, вероятный, возможный) у взрослых и детей с *de novo* ОЛЛ была сопоставима – соответственно 9 и 6,5 %. В этиологии ИМ 1-ю позицию занимали аспергиллы, 2-ю – дрожжеподобные грибы. По данным других работ, частота ИМ (доказанный, вероятный, возможный) у детей с ОЛЛ была аналогичной (10,2–11,2 %) [18, 19].

В нашем исследовании частота ИМ у больных ОЛЛ составила 14 %. Проведенный нами анализ, помимо категории больных с «доказанным» и «вероятным» ИМ (критерии EORTC/MSG), включал пациентов с предполагаемым гепатолиенальным кандидозом, который диагностировали при наличии очагов в печени и/или селезенке и получении эффекта от назначения противогрибковых препаратов. Вполне очевидно, что исключение из исследования таких случаев ИМ, которые не входят в категорию «доказанный» и «вероятный» по международным критериям [5], может приводить к существенной недооценке реальной частоты ИМ. Так, при учете только «доказанных» и «вероятных» случаев ИМ их частота была ниже и составляла 9 % вместо 14 %. Первую позицию в спектре ИМ с частотой регистрации 9 % занимал инвазивный аспергиллез: его развитие было только в индукции. На этапе консолидации не было случаев ИМ, вызванных плесневыми грибами.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало невысокую частоту инфекций (18 %) на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у больных

ОЛЛ, причем антимикробные препараты вообще не назначались 32 % больных за 6 мес наблюдения, которые соответствовали наиболее интенсивным этапам химиотерапии (индукция и консолидация). Инфекционные осложнения в сравнении с консолидацией преобладали на этапе индукции (55 % против

10 %). Этот факт касался инфекций, вызванных как бактериями, так и грибами, ведущими среди которых были аспергиллы. Все случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, регистрировали только на этапе индукции, и не было ни одного такого случая в консолидации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pizzo P.A., Robichaud K.J., Wesley R., Commers J.R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982;61(3):153–65. PMID: 7078399.
- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53. DOI: 10.1038/leu.2008.63. PMID: 18368070.
- 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;9(3):6–15. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(3):6–15 (In Russ.)]. DOI:10.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15.
- 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. PMID: 7165009.
- De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21. DOI:10.1086/588660. PMID: 18462102.
- Özdemir N., Koç A., Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk. J Pediatr* 2016;58(1):47–53. DOI: 10.24953/turkped.2016.01.007. PMID: 27922236.
- 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)]. PMID: 9742629.
- Di Blasi R., Lewis E.R., Busca A. et al. Seifem B 2012. A prospective, multicentric, observational study on febrile events in acute lymphoblastic leukaemia. Final results. In: Infections in patients with cancer and/or stem cell transplantation: Proc. 25th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015, Apr. 25–8; Copenhagen. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=21027 (Accessed 12 Jan 2017).
- Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1):9–15. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):9–15 (In Russ)]. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15.
- Клясова Г.А. Инфекция при гемобластозах и депрессия кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Klyasova G.A. Infections in patients with hematological malignancies: clinical features, diagnosis and treatment. Dissert. D. Sci. Moscow, 2009. (In Russ)].
- Trecarichi E.M., Pagano L., Candoni A. et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(4):337–43. DOI:10.1016/j.cmi.2014.11.022. PMID: 25595706.
- 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. V.G. Savchenko. Moscow: Praktika; 2012. P. 829–853. (In Russ)].
- 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” multiprofile hospital. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopatology* 2014;13(3):49–56. (In Russ)].
- Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. *Журнал инфектологии* 2013;5(1):35–43. [Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent

- in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. *Zhurnal Infektologii = Journal Infectology* 2013;5(1):35–43. (In Russ)].
15. Bottone E.J. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2010;23(2):382–98. DOI: 10.1128/CMR.00073-09. PMID: 20375358.
16. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91(8):1068–75. PMID: 16885047.
17. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Suppl. 1):19. [Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. Results of prospective observational multicenter study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl. 1):19. (In Russ)].
18. Kaya Z., Gursel T., Kocak U. et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr. Blood Cancer* 2009;52(4):470–5. DOI: 10.1002/pbc.21868. PMID: 19058205.
19. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1092–7. DOI: 10.1002/pbc.23005. PMID: 21319281.

Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай)

К.И. Зарубина, Е.Н. Паровичникова, О.А. Гаврилина, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая,
Л.А. Кузьмина, В.Е. Мамонов, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Ксения Игоревна Зарубина ksenijazarubina@mail.ru

В основе широкого спектра токсических осложнений терапии ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы лежит нецелевое ингибирование других протеинкиназ. Этот факт приобретает особое значение при лечении больных Ph-позитивным лимфобластным лейкозом, в протоколы лечения которых входят, помимо ингибиторов тирозинкиназ, цитостатические препараты. Они усугубляют миелотоксичность и, как следствие, связанные с ней инфекционные и тромбогеморрагические осложнения, а также создают условия для сложных межлекарственных взаимодействий, опосредующих проявления сочетанной токсичности. Представлено описание клинического наблюдения за больной с рецидивирующим течением Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, патогенетическое лечение которой сопровождалось развитием многочисленных осложнений, особенно ярко проявившихся при терапии ингибиторами тирозинкиназ II и III поколения в рецидиве заболевания.

Ключевые слова: Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, селективность, сочетанная токсичность, мутация T315I, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, акситиниб, понатиниб, блинатумомаб

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-41-50

Toxicity and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in combination with chemotherapy in patient with resistant Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (case report and literature review)

K.I. Zarubina, E.N. Parovichnikova, O.A. Gavrilina, A.N. Sokolov, V.V. Troitskaya,
L.A. Kuzmina, V.E. Mamonov, G.M. Galstyan, V.G. Savchenko

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

A wide range of toxic complications of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors therapy due to non-targeted inhibition of other protein kinases. This is of particular importance in the treatment of patients with Ph-positive lymphoblastic leukemia, who receive, in addition to tyrosine kinase inhibitors, cytotoxic drugs, enhancing myelotoxicity and, as a consequence, infections and thrombo-hemorrhagic complications. In addition, complex inter-drug interactions lead to the manifestations of combined toxicity. This article presents a case report of patient with relapsed acute Ph-positive lymphoblastic leukemia, treatment of which was accompanied by numerous complications, especially during treatment of II and III generation tyrosine kinases inhibitors.

Key words: Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, selectivity, combined toxicity, T315I mutation, imatinib, nilotinib, dasatinib, axitinib, ponatinib, blinatumomab

Введение

Ph-позитивный (Ph⁺) В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, морфологическим субстратом которого являются потомки В-клеточных коммитированных предшественников. Патогномоничной цитогенетической аномалией бластных клеток при данном варианте заболевания выступает транслокация t(9;22)(q34;q11). Наблюдается четкая зависимость частоты встречаемости Ph⁺

ОЛЛ от возраста. Разные авторы сходятся во мнении, что данная нозологическая форма редко встречается в детском возрасте (2–5 %), в то время как у взрослых ее частота достигает 25 % и более, увеличиваясь на 10 % каждую декаду жизни после 40 лет [1].

Независимо от возраста, обнаружение филадельфийской (Ph) хромосомы при ОЛЛ является фактором неблагоприятного прогноза. Процент достижения ремиссии на индукционной химиотерапии без приме-

нения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) невысок, а ее длительность кратковременна. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ), по данным разных авторов, до внедрения в клиническую практику ИТК составляла 0–20 % [2]. По результатам совместного исследования MRC UKALLXII/ECOG2993 (Совета по медицинским исследованиям Великобритании/Восточной объединенной онкологической группы США), которое включало 267 пациентов с Ph⁺ ОЛЛ, 5-летняя ОВ пациентов, получавших только химиотерапию, составила 19 %, у больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от совместимого неродственного и родственного донора, она достигала соответственно 36 и 44 % [3].

Таким образом, до включения ИТК в протоколы лечения Ph⁺ ОЛЛ было доказано, что улучшить результаты терапии при Ph⁺ ОЛЛ может лишь выполнение алло-ТГСК всем потенциальным кандидатам в 1-й ремиссии заболевания [4].

Появление иматиниба мезилата и ИТК следующих поколений (нилотиниб, дазатиниб, понатиниб) позволило улучшить результаты терапии больных Ph⁺ ОЛЛ, существенно увеличив число пациентов, у которых достигается молекулярная ремиссия заболевания [5–8]. Однако, несмотря на успехи таргетного воздействия, больные Ph⁺ ОЛЛ остаются в группе высокого риска. Полная ремиссия достигается у большинства пациентов, но вероятность развития рецидива остается высокой, а 5-летняя ОВ составляет лишь 30–45 % [9].

Одной из основных причин неудач в лечении Ph⁺ ОЛЛ является развитие у некоторых пациентов первичной или приобретенной резистентности к ИТК. Механизмы развития резистентности различны. Последние 10 лет активно обсуждается тот факт, что рецепторные тирозинкиназы функционируют не как изолированные онкогенные драйверы. Ингибирование сигнального пути определенной тирозинкиназы приводит к перестройке всей киназной сети клетки. Таким образом запускается целая сеть активированных рецепторных тирозинкиназ. Коактивация рецепторных тирозинкиназ играет важную роль в развитии механизмов лекарственной устойчивости [10]. Наиболее частой причиной развития лекарственной резистентности являются точечные мутации гена *BCR-ABL*. Так, в исследовании итальянской группы GIMEMA (Italian Group for Hematologic Malignancies of the Adult) был выполнен мутационный анализ у 297 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с первичной и приобретенной резистентностью к иматинибу: мутации были выявлены в 127 (43 %) случаях. Мутации химерного гена были отмечены у 30 % пациентов с первичной резистентностью и у 57 % пациентов с приобретенной резистентностью к иматинибу [11]. У больных с впервые выявленным Ph⁺ ОЛЛ точечные мутации

киназного домена *BCR* выявлены более чем в 1/3 случаев [12].

Мутации гена *BCR/ABL* можно разделить на 2 группы [13]. В первую включены мутации, препятствующие контакту *BCR/ABL*-киназы с ИТК и не влияющие на пространственную организацию белковой молекулы тирозинкиназы. К мутациям этого типа относятся: T315I, F315L, F359V. Ко 2-й группе относятся мутации, которые изменяют конформацию белка *BCR-ABL* (M244V, G250E, G252H/R, Y253F/H, E255K, M351T, E355G, V379I, L387M, H396R) [14].

Препараты 2-го поколения ИТК (нилотиниб и дазатиниб) проявляют активность в отношении мутантных форм *BCR/ABL*-тирозинкиназы. Каждый из этих препаратов обладает активностью по отношению к определенному спектру мутаций: nilotinib активен в отношении тирозинкиназ, несущих мутации F317L/V, T315A, V299L, а dasatinib – в отношении Y253H, E255K/V, F359V/C [15].

Точечная мутация киназного домена *BCR-ABL* T315I (замена треонина на изолейцин в 315-м положении белка *BCR-ABL*) обуславливает устойчивость опухолевых клеток к ИТК. Эффективное ингибирование химерного белка при описанной мутации получено только при применении понатиниба [16], который в России пока не зарегистрирован. Имеются ограниченные сообщения об эффективности лечения больных ХМЛ с мутацией T315I препаратом акситиниб – селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, зарегистрированного для лечения почечно-клеточного рака [17].

Отмечено, что с повышением эффективности тирозинкиназного ингибитора увеличивается и его токсичность за счет нецелевого связывания протеинкиназ. Дазатиниб ингибирует значительно больше «побочных» мишеней, чем nilotinib и иматиниб. А понатиниб, в свою очередь, ингибирует еще больше киназ, по сравнению с дазатинибом [18]. Нужно отметить, что в сравнении с иматинибом на фоне терапии дазатинибом чаще регистрируется развитие лекарственной резистентности, связанной с появлением клонов, несущих мутацию T315I [19].

Резистентность опухолевых клеток к цитостатическому и таргетному воздействию послужила стимулом к разработке препаратов с альтернативными механизмами воздействия на опухолевый клон. Был создан новый класс препаратов – биспецифичные Т-клеточные рекрутеры (BiTE[®]), которые представляют собой одноцепочечные антитела [20], способные направлять Т-клетки к клеткам опухоли путем связывания CD3 Т-клеток с опухолеспецифичным антигеном на поверхности опухолевой клетки. Это ведет к формированию связи между цитотоксическими Т-лимфоцитами и опухолевыми клетками, Т-клеточной активации и лизису опухолевых клеток. К классу таких препаратов принадлежит блинатумомаб. Исследование ALCANTARA

показало эффективность и хорошую переносимость блинатумомаба у 45 пациентов с рецидивами Ph⁺ ОЛЛ или рефрактерностью к терапии ИТК 2-го или 3-го поколений. У 16 из 45 пациентов (36 %) была достигнута гематологическая ремиссия в течение первых 2 циклов терапии, включая 4 из 10 пациентов с мутацией T315I [21].

Таким образом, на сегодняшний день для лечения резистентных к терапии ИТК первой и последующих линий Ph⁺ ОЛЛ существует ряд препаратов, обладающих альтернативными механизмами фармакологического воздействия. Однако, несмотря на высокую эффективность терапии Ph⁺ ОЛЛ, большое значение приобретают вопросы переносимости и токсичности применяемых препаратов как при монотерапии ИТК, так и за счет сочетания различных препаратов в протоколах лечения Ph⁺ ОЛЛ. Длительный прием ИТК на фоне цитостатических или иммуномодулирующих препаратов приводит к развитию токсичности непосредственно самого тирозинкиназного ингибитора, а кроме того, создаются условия для сложных межлекарственных взаимодействий, опосредующих проявления сочетанной токсичности.

Нами описан клинический случай наблюдения за больной с рецидивом Ph⁺ ОЛЛ, лечение которой сопровождалось развитием многочисленных осложнений как токсического, так и нетоксического генеза, несмотря на которые удалось достичь 2-й ремиссии заболевания и выполнить алло-ТГСК.

Клиническое наблюдение

Больная П., 22 года, госпитализирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» («НМИЦ гематологии») Минздрава России в сентябре 2015 г. В течение 3 дней до поступления больную беспокоили субфебрильная температура тела и боли в левом подреберье. При обследовании на догоспитальном этапе в клиническом анализе крови выявлены: анемия (гемоглобин 81 г/л) и лейкоцитоз (лейкоциты $91,6 \times 10^9$ /л, бластные клетки 86 %), что послужило поводом для обращения в «НМИЦ гематологии».

При поступлении больная П. жаловалась на выраженную слабость. На осмотре: больная в ясном сознании, температура тела — субфебрильная, кожный геморрагический синдром — в виде постпункционных гематом на верхних конечностях и на левой ягодице. На компьютерной томографии (КТ) головного мозга, выполненной при поступлении, патологических изменений в ткани головного мозга не выявлено. При ультразвуковом исследовании брюшной полости определялись умеренная гепатоспленомегалия и абдоминальная лимфаденопатия.

Данные проведенных исследований: клинический анализ крови — гемоглобин 107 г/л, лейкоцитоз $118,4 \times 10^9$ /л, бластемия 90 %, тромбоцитопения 52×10^9 /л; морфологическое исследование костного мозга — бластные клетки 87,6 %; цитохимическое исследование бластных клеток — МРО (миелопероксидаза) отрицательная,

α -нафтилэстераза умеренной активности, PAS-позитивный материал в виде мелких гранул, расположенных по ободку цитоплазмы; стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) — нормальный кариотип (46, XX [20]). По результатам исследований и данным иммунофенотипирования бластных клеток установлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз, sottop (B-II) вариант с коэкспрессией CD 33, протекающий с гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией и абдоминальной лимфаденопатией».

По протоколу цитогенетического исследования больных ОЛЛ, разработанному в «НМИЦ гематологии», после верификации нормального кариотипа методом СЦИ следует выполнять исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с целью исключения Ph-хромосомы (транслокации t(9;22)) и вовлечения перестройки гена MLL-транслокации t(4;11). Поэтому костный мозг больной был отправлен в кариологическую лабораторию для выполнения FISH-исследования на t(9;22) и t(4;11).

Сразу после установления диагноза была начата терапия в соответствии с протоколом ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov public site; NCT01193933), который состоит из 2 индукционных и 5 консолидирующих курсов и построен на принципе непрерывности лечения после достижения полной ремиссии с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении. С целью овариопротекции и профилактики геморрагических осложнений был назначен комбинированный гормональный препарат эстроген/гестагенного ряда.

Предфаза преднизолоном ($60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) была начата 09.09.15. По данным выполненной люмбальной пункции исключена нейролейкемия (цитоз 8/3). Первую фазу индукционной терапии проводили с дексаметазоном ($10 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) в связи с сохраняющимся высоким (71 %) бластозом в костном мозге на 8-й день протокола.

На 13-е сутки от начала терапии был получен результат FISH-исследования, по данным которого в 96 % ядер была обнаружена транслокация t(9;22)(q34;q11), в 74 % из этих ядер выявлен дополнительный сигнал от химерного гена BCR/ABL (что трактовалось как дополнительный дериват хромосомы 9 или 22), также при молекулярном исследовании зарегистрирован химерный транскрипт BCR/ABL (P190). На основании полученной информации диагноз был пересмотрен и установлен Ph⁺ ОЛЛ, sottop (B-II) вариант с коэкспрессией CD 33, с дополнительным дериватом хромосомы 9 или хромосомы 22. В связи с выявлением филадельфийской хромосомы больная была переведена на протокол ОЛЛ-2012 для Ph⁺ ОЛЛ, включающий в 1-й линии терапии тирозинкиназный ингибитор — иматиниба мезилат (600 мг/сут) в сочетании с химиотерапевтическим воздействием. Необходимо отметить, что протоколы ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2012 схожи в принципе непрерывности терапии, включают одни и те же препараты, но со значительной редукцией доз цитостатических препаратов при Ph⁺ ОЛЛ (из протокола исключены антрациклины, циклофосфамид, цитарабин).

На фоне введений винкристина у пациентки отмечалось развитие полинейропатии, что потребовало отсрочки введения препарата. На 36-е сутки терапии (19.10.15) при исследовании костного мозга констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. При морфологическом исследовании костного мозга бластные клетки составляли 0,5 %, а, по данным FISH-исследования, транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ сохранялась в 1 % ядер.

Во время II фазы индукции, на 45-й день терапии (23.10.15, до первого введения аспарагиназы) развились клинические проявления транзиторной ишемической атаки (головная боль давящего характера, парез 3–4 балла в правой руке, сглаживание правой носогубной складки, онемение и девиация языка вправо). При проведении КТ головного мозга выявлены признаки нарушения ликвородинамики. Нельзя было исключить формирования хронических субдуральных гематом и тромбоза левой кортикальной вены.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием подтвердили наличие хронических субдуральных гематом в полушариях головного мозга, а также был выявлен частичный тромбоз верхнего сагиттального синуса (рис. 1).

На момент развития тромбгеморрагических осложнений показатели коагулограммы и тромбоэластограммы соответствовали нормокоагуляции, отмечалось увеличение концентрации D-димеров до 4895 мкг/л (норма 282 мкг/л), число тромбоцитов было в пределах нормы ($280 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании маркеров тромбофилии в генах V фактора, метилентетрагидрофолатредуктазы и протромбина мутаций выявлено не было. Были отменены препараты эстроген/гестагенного ряда, назначен гепарин натрия (500 ЕД/ч), исключена аспарагиназа из протокола лечения.

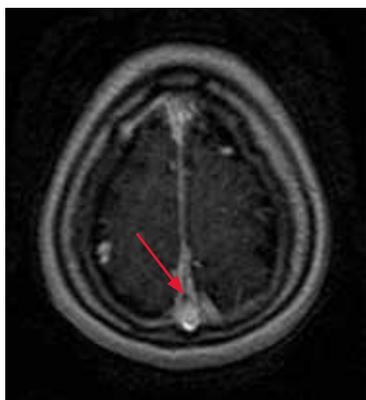


Рис. 1. Больная П., 22 года. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (23.10.2015): хронические субдуральные гематомы толщиной до 6 мм в лобно-теменно-височных областях обоих полушарий; изменение сигнала ядерного магнитного резонанса по кровотоку от верхнего сагиттального синуса и корковых вен (показано стрелкой)

Fig. 1. Patient P., 22 years. Magnetic resonance imaging of the brain from 10.23.2015. Chronic subdural hematomas up to 6 mm in the frontal-parietal-temporal regions of both hemispheres. There is a change in the magnetic resonance signal along the bloodstream from the upper sagittal sinus and cortical veins (indicated by arrow)

На контрольной МРТ, выполненной через 3 нед, сохранялись признаки хронических субдуральных гематом, но отмечалась реканализация тромбоза верхнего сагиттального синуса, в связи с чем гепарин натрия был заменен на профилактическую терапию эноксапарином натрия.

Была продолжена терапия иматиниба мезилатом и винкристином согласно протоколу. К концу II фазы индукции появились периорбитальные отеки, что было расценено как токсичность иматиниба мезилата. На 70-й день терапии при исследовании пунктата костного мозга констатирована цитогенетическая и молекулярная ремиссия заболевания. Уровень химерного транскрипта BCR/ABL (P190) составлял 0 %. Был инициирован поиск донора для выполнения алло-ТГСК.

На 5-е сутки от начала консолидирующего этапа терапии появились жалобы на сильные головные боли, в связи с чем была выполнена КТ, на которой выявлено увеличение хронической субдуральной гематомы справа, поперечная дислокация срединных структур влево, и нельзя было исключить субарахноидальное кровоизлияние (рис. 2). При этом вновь показатели коагулограммы и тромбоэластограммы соответствовали нормокоагуляции. Ввиду развития геморрагических осложнений эноксапарин был отменен и снижена доза иматиниба как возможного потенцирующего фактора нарастания гематомы [22].

В динамике при повторном КТ-исследовании головного мозга, выполненном через 5 сут, наблюдалось умеренно выраженное увеличение поперечных размеров и плотности хронической субдуральной гематомы справа с незначительным увеличением степени поперечной дислокации срединных структур, что послужило причиной прерывания курса химиотерапии. Также с учетом прогрессирующего течения гематомы было принято



Рис. 2. Та же больная. Компьютерная томография головного мозга (23.11.2015): справа, в височно-лобно-теменной области, хроническая субдуральная гематома линзовидной формы, размером 10 × 90 мм (показано стрелкой). Срединные структуры смещены влево на ~5 мм

Fig. 2. Same patient. Computer tomography of the brain from 11.23.2015: a chronic subdural hematoma of the lenticular form in the right parietal-frontal-temporal region is defined, 10 × 90 mm (indicated by an arrow). The midline structures shifted to the left by ~5 mm

решение о выполнении оперативного вмешательства для закрытого дренирования хронической субдуральной гематомы правой гемисферы. Для исключения врожденных мальформаций как возможной причины образования гематомы выполнена церебральная ангиография, при которой данных об аномалии развития артериальных сосудов получено не было. 30.11.16 выполнено закрытое дренирование хронической субдуральной гематомы. На проведенных после оперативного вмешательства КТ-исследованиях в динамике сохранялись признаки резидуальной гематомы, но клинических проявлений не отмечалось.

Через 10 дней перерыва (07.12.15) был возобновлен прием иматиниба мезилата в дозе 400 мг/сут. Спустя сутки после возобновления терапии появились головные боли и периорбитальные отеки, что опять было расценено как признаки негематологической токсичности препарата. С учетом связи данных проявлений с индивидуальной непереносимостью иматиниба мезилата после 6 дней перерыва (14.12.15) препарат был заменен на ИТК 2-го поколения – нилотиниб (800 мг/сут). От дазатиниба решено было отказаться вследствие уже имеющихся тромбгеморрагических осложнений и описанной высокой частоты развития геморрагических осложнений при его применении [23]. После возобновления I консолидирующего этапа терапии и применения 6-меркаптопурина в дозе 25 мг/м² у пациентки появились признаки гепатотоксичности (повышение концентрации билирубина до 64 мкмоль/л за счет обеих фракций). Это потребовало отмены 6-меркаптопурина и редукции дозы нилотиниба до 400 мг/сут. В связи с развитием сочетанной токсичности последующая терапия включала в себя только нилотиниб в редуцированной дозе.

Монотерапию нилотинибом проводили 2,5 мес в дозе 400 мг/сут, за это время молекулярная ремиссия заболевания сохранялась. Выполнение алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора планировалось на середину марта 2016 г.

В проведенном 09.03.16 клиническом анализе крови была выявлена тромбоцитопения (30×10^9 /л) и лейкоцитоз (лейкоциты $31,5 \times 10^9$ /л, бластные клетки 34 %), бластоз в костном мозге составил 65 %. Согласно стандартному цитогенетическому исследованию был выявлен клон с транслокацией t(9;22)(q34;q11), дополнительным дериватом 22-й хромосомы, при этом нельзя было исключить наличие деривата 9-й хромосомы. Уровень химерного транскрипта BCR/ABL (P190) составлял 50 %. Таким образом, констатирован ранний рецидив Ph⁺ ОЛЛ.

В течение 5 дней проведен первый реиндукционный курс, который включал в себя дексаметазон (10 мг/м²) и дазатиниб (140 мг/сут). Во время курса в периферической крови нарастало количество лейкоцитов, сохранялась бластемия, отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, что требовало смены терапии. В качестве 2-го реиндукционного курса проведена терапия митоксантроном (10 мг/м²/сут, 3 дня),

бортезомибом (1,9 мг/сут, 4 дня), дексаметазоном в увеличенной до 20 мг/м²/сут дозе (7 дней) на фоне постоянного приема дазатиниба (140 мг/сут).

Течение курсового и посткурсового периодов осложнилось развитием панцитопенического синдрома, геморрагическими осложнениями, в том числе маточным кровотечением. Купирование геморрагического синдрома в связи с неэффективностью трансфузионной терапии потребовало назначения препарата эстроген/гестагенного ряда, несмотря на высокий риск развития тромботических осложнений. Кроме того, развились многочисленные инфекционные осложнения в виде грамотрицательного *E. coli* сепсиса, некротической энтеропатии, орофарингеального кандидоза.

По окончании курса на 10-е сут отмечалось восстановление показателей периферической крови, постепенное разрешение инфекционных осложнений. При морфологическом анализе пунктата костного мозга, выполненного на 10-й день после окончания курса, диагностировано 13 % бластных клеток. По результатам FISH-исследования, выявлены 3,5 % ядер с диагностической транслокацией t(9;22)(q34;q11), при этом по данным СЦИ определялся нормальный кариотип. Таким образом, констатировано резистентное течение рецидива. Кроме того, по данным исследования мутационного статуса гена BCR/ABL в костном мозге при диагностике рецидива, обнаружена миссенс-мутация T315I/944C>T, аллельная нагрузка составила 82,19 % (рис. 3). Обнаружение этой мутации определяло необходимость смены ИТК. Больной было показано назначение понатиниба (незарегистрированного в Российской Федерации) – в настоящее время единственного ИТК с доказанной эффективностью при обнаружении мутации T315I.

С учетом развившихся после 2-го реиндукционного курса осложнений отсутствия возможности терапии понатинибом, невозможности выполнения высокодозной химиотерапии из-за тяжелого соматического статуса пациентки и высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений по решению консилиума и после подписания информированного согласия по жизненным показаниям в качестве следующей линии терапии был начат курс лечения с применением акситиниба. Препарат зарегистрирован в России для лечения почечно-клеточного рака. По данным литературы, показана его эффектив-



Рис. 3. Молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена BCR/ABL (09.03.17): точечная мутация T315I KD BCR/ABL (P190)

Fig. 3. Molecular-genetic examination of BCR/ABL gene point mutations from 09.03.17: a point mutation T315I KD BCR/ABL (P190) is detected

ность в клинических исследованиях по лечению Ph^+ ОЛЛ с резистентностью к разным ИТК — акситиниб воздействует на изоформу гена *BCR/ABL*, носящую мутацию T315I [17].

Третий противорецидивный курс включал акситиниб (10 мг/сут) и дазатиниб (140 мг/сут) и проводился 18 дней. В последний день курса в контрольной миелограмме бластные клетки составляли 49 %. В течение курса и посткурсовом периоде у больной развились инфекционные осложнения: орофарингеальный кандидоз, энтероколит, ассоциированный с герпесвирусом 6-го типа и цитомегаловирусом.

В связи с тяжестью состояния больной, наличием цитопенического синдрома, отсутствием эффекта от проводимой терапии вследствие наличия мутации T315I больной по жизненным показаниям было показано проведение терапии препаратом выбора — понатинибом. После получения разрешения Минздрава России на ввоз препарата на территорию страны, подписания информированного согласия и регрессии всех инфекционных осложнений был начат курс терапии понатинибом в дозе 45 мг/сут *per os* в сочетании с блинатумомабом (биспецифическим активатором Т-клеток) в рамках программы раннего доступа от фармакологической компании Amgen в виде постоянной инфузии (9 мкг/сут в течение первых 7 дней, 28 мкг/сут в течение 21 дня). Первое введение блинатумомаба осложнилось развитием потрясающего озноба и фебрильной лихорадкой (обусловленных синдромом выброса цитокинов), купированных глюкокортикостероидами и тримеперидином. На 28-й день курса бластные клетки в миелограмме составляли 1,6 %, отмечалось восстановление показателей периферической крови, ядра с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)$, по результатам FISH-исследования, не определялись, химерный транскрипт *BCR/ABL* (P190) выявлен не был. Констатирована 2-я молекулярная ремиссия Ph^+ ОЛЛ.

Перерыв между курсами блинатумомабом составил 21 день, в межкурсовом периоде продолжалась монотерапия понатинибом. 8.07.16, через 2 мес от момента достижения молекулярной ремиссии заболевания вследствие проведения 2 курсов терапии блинатумомабом в сочетании с понатинибом была выполнена (после кондиционирования в миелоаблативном режиме) алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора. Необходимо отметить, что прием понатиниба был отменен перед началом предтрансплантационного кондиционирования.

Длительность терапии понатинибом в дозе 45 мг/сут до выполнения алло-ТГСК составила 70 сут. Спустя 2 мес терапии у больной 22 лет наблюдался интересный феномен в виде депигментации волос (рис. 4). Подобные случаи на фоне терапии ИТК отмечались и ранее [24], при этом механизм их развития связывают с ингибированием передачи сигнала в клетках с с-Kit-рецептора, в результате чего блокируется активность МТН (микрофальмия-ассоциированного транскрипционного фактора), который регулирует как процессы



Рис. 4. Депигментация волос у больной П. (июль 2016 г.)
Fig. 4. Patient P. Depigmentation of hair (July, 2016)

пигментации, так и пролиферацию и выживание меланоцитов [25].

С учетом потенциально высокого риска развития рецидива после алло-ТГСК спустя 60 дней была возобновлена терапия понатинибом.

В раннем посттрансплантационном периоде (через 2 нед после алло-ТГСК) развилось специфическое поражение кожных покровов на нижних конечностях в виде участков индurations с гиперпигментацией (рис. 5). В качестве возможных причин данного феномена рассматривалось проявление острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также токсичность циклоспорина и специфическое поражение в результате терапии понатинибом. Была выполнена биопсия кожи. По результатам микроскопического исследования среза кожи выявлены ортокератоз, акантоз, спонгиоз, вакуольная дистрофия, дискератоз отдельных кератиноцитов. Верхние слои кожи имели признаки отека, определялись меланофаги, периваскулярно — скудная лимфоцитарная инфильтрация с минимальными признаками эпидермотропизма (по типу лимфоцитарного сателлитоза). Таким образом, морфологическая картина не давала возможности исключить раннюю стадию острой РТПХ с поражением кожи.

На фоне иммуносупрессивной и местной терапии глюкокортикостероидами кожные поражения постепенно регрессировали. Системная иммуносупрессивная терапия была отменена через 6 мес после алло-ТГСК.

Спустя 9 мес после алло-ТГСК на фоне приема понатиниба у пациентки развились гиперемия кожи лица, спины, тыльной поверхности ладоней и их шелушение. Прием препарата был прерван на 7 сут, что привело к полной регрессии описанных явлений (рис. 6). Однако на следующие же сутки после возобновления терапии понатинибом рецидивировала ярко выраженная гиперемия ладоней и лица, в связи с чем прием препарата был прерван на месяц.

Кроме того, также через 9 мес от алло-ТГСК развилась хроническая РТПХ с поражением кожи,



Рис. 5. Та же больная. Поражение кожи в посттрансплантационном периоде: а – спустя 80 дней (26.09.2016), б – спустя 96 дней (12.10.2016), в – спустя 5,5 мес (26.12.2016)

Fig. 5. Same patient. Skin lesion in the posttransplant period: а – after 80 days (26.09.2016), б – after 96 days (12.10.2016), в – after 5.5 months (26.12.2016)



Рис. 6. Та же больная. Динамика кожных проявлений спустя 9 мес после алло-ТГСК до отмены понатиниба (а) и после нее на 7-й день (б)

Fig. 6. Same patient. Skin lesion dynamics at +9 month after allo-HSCT: before discontinuation (а) and after seven days of ponatinib discontinuation (б)

слизистых оболочек, кишечника (I степени), что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии буденосидом (6 мг/сут), микофенолата мофетиллом (1000 мг/сут).

За весь период наблюдения при исследовании в контрольные сроки после алло-ТГСК (через 3, 6 и 9 мес) сохранялась полная ремиссия заболевания. В настоящее время, спустя 10 мес после алло-ТГСК, сохраняется молекулярная ремиссия заболевания. Продолжается иммуносупрессивная терапия буденосидом и микофенолата мофетиллом. Сохраняются признаки хронической РТПХ с поражением кожи, слизистых оболочек, кишечника (I степени). Восстановилась пигментация волос, однако имеются участки с алопецией. Возобновлен прием понатиниба в сниженной на 50 % дозе (22,5 мг/сут).

В настоящий момент у больной на первый план выходит осложнение, обусловленное длительным приемом различных препаратов – глюкокортикостероидов,

тиреоидных гормонов (пациентка принимает левотироксин натрия по поводу аутоиммунного тиреозита), циклоспорина А, метотрексата, цитостатических препаратов и мн. др. Речь идет о прогрессирующем вторичном системном остеопорозе (рис. 7). В настоящее время пациентка находится под наблюдением травматологов и ортопедов, ей проводится программная терапия препаратами кальция, витамином D.

Таким образом, за весь период наблюдения у больной наблюдались многочисленные осложнения, обусловленные как непосредственной токсичностью самих лекарственных препаратов, так и их сочетанным воздействием: в частности, тромботические (терапия глюкокортикостероидами и препаратами эстроген/гестагенного ряда), геморрагические (ИТК и антикоагулянтная терапия), токсические (периферическая полинейропатия после введения винкристина), головные боли и периорбитальные отеки (лечение иматинибом), печеночная



Рис. 7. Та же больная. Динамика поражения костной ткани: а – до лечения (08.09.15), б – через 10 мес лечения (20.06.16), в – через 20 мес лечения (19.04.17)

Fig. 7. Patient P. Bone tissue damage dynamics: а – before treatment (08.09.15), б – after 10 months of treatment (20.06.16), в – 20 months of treatment (19.04.17)

токсичность (терапия б-меркаптопурином в сочетании с nilотинибом), депигментация волос (при использовании понатиниба), нарушение метаболизма костной ткани.

Результаты и обсуждение

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики Ph⁺ ОЛЛ и разнообразие осложнений, возникших в результате терапии ИТК в сочетании с химиотерапией. Данный случай подтверждает необходимость прицельного выполнения FISH-исследования на транслокацию t(9;22)(q34;q11) всем больным острым В-лимфобластным лейкозом, у которых выявлен нормальный кариотип. По опыту нашего центра, примерно у 10–15 % больных Ph⁺ ОЛЛ при СЦИ определяется нормальный кариотип, и транслокация t(9;22) подтверждается только в результате FISH-исследования.

Для оценки эффективности терапии обязателен мониторинг молекулярной ремиссии в контрольные точки в соответствии с протоколом. Определение уровня химерного транскрипта *BCR/ABL* (P190, P210, P230 и более редких форм) позволяет вовремя выявить резистентное течение заболевания и модифицировать проводимую терапию, применяя препараты 2-й и последующих линий. Если молекулярная ремиссия не достигается на терапии 2-й линии или развивается рецидив заболевания, обязательным является исследование на мутации киназного домена гена *BCR/ABL*, обуславливающие резистентность к ИТК. Это необходимо для своевременного и корректного назначения препаратов ИТК, эффективных при определенных мутациях.

С точки зрения терапевтического воздействия для больных Ph⁺ ОЛЛ оптимальной опцией является

низкодозная химиотерапия в сочетании с ИТК. Такой подход позволяет уменьшить химиотерапевтическую токсичность и связанные с ней инфекционные осложнения. С другой стороны, особое значение приобретает токсичность тирозинкиназ, в первую очередь за счет их мультитаргетного действия, что приводит к необычным и еще недостаточно изученным нежелательным явлениям, как, например, наблюдаемая нами депигментация волос у молодой пациентки или специфическое кожное поражение. Значимым также является совместное применение химиопрепаратов и ИТК, что может вызывать сочетанную токсичность, которая зачастую создает трудности для понимания патогенеза при развитии тех или иных осложнений и, соответственно, усложняет выбор тактики терапии.

Несмотря на значительные успехи в лечении Ph⁺ ОЛЛ после включения в протоколы ИТК, большинство центров рассматривают алло-ТГСК необходимым этапом программной терапии. Вопрос о необходимости поддерживающей терапии ИТК после алло-ТГСК остается открытым.

Прицельное выполнение FISH-исследования для выявления t(9;22)(q34;q11), назначение эффективного этиотропного лечения с учетом молекулярных особенностей заболевания и проведение адекватной сопроводительной терапии, как во время индукции и консолидации полной ремиссии, так и при развитии рецидива заболевания, позволили не только справиться с многочисленными токсическими, тромбогеморрагическими и инфекционными осложнениями у больной, но и добиться 2-й молекулярной ремиссии заболевания, сохраняющейся в настоящее время.

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

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

1. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013;98(11):1702–10. DOI: 10.3324/haematol.2012.080432. PMID: 23716539.
2. Thomas X., Danaïla C., Le Q.H. et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia* 2001;15(12):1811–22. PMID: 11753600.
3. Fielding A.K., Rowe J.M., Richards S.M. et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113(19):4489–96. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199380. PMID: 19244158.
4. Laport G.G., Alvarnas J.C., Palmer J.M. et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008;112(3):903–9. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143115. PMID: 18519812.
5. Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038–42. DOI: 10.1056/NEJM200104053441402. PMID: 11287973.
6. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531–41. DOI: 10.1056/NEJMoa055229. PMID: 16775234.
7. Weisberg E., Manley P., Mestan J. et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006;94(12):1765–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603170. PMID: 16721371.
8. O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X. et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16(5):401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028. PMID: 19878872.
9. Daver N., Thomas D., Ravandi F. et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(5):653–61. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588. PMID: 25682595.
10. Tan A.C., Vyse S., Huang P.H. Exploiting receptor tyrosine kinase co-activation for cancer therapy. *Drug Discov Today* 2017;22(1):72–84. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.07.010. PMID: 27452454.
11. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7374–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516. PMID: 17189410.
12. Soverini S., Vitale A., Poerio A. et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. *Haematologica* 2011;96(4):552–7. DOI: 10.3324/haematol.2010.034173. PMID: 21193419.
13. Kantarjian H.M., Talpaz M., Giles F. et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006;145(12):913–23. PMID: 17179059.
14. Shah N.P., Nicoll J.M., Nagar B. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2(2):117–25. PMID: 12204532.
15. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11):4500–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259. PMID: 15930265.
16. Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(3):469–71. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8853. PMID: 19075254.
17. Okabe S., Tauchi T., Tanaka Y. et al. Anti-leukemic activity of axitinib against cells harboring the BCR-ABL T315I point mutation. *J Hematol Oncol* 2015;8:97. DOI: 10.1186/s13045-015-0190-9. PMID: 26239229.
18. Anastassiadis T., Deacon S.W., Devarajan K. et al. Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2011;29(11):1039–45. DOI: 10.1038/nbt.2017. PMID: 22037377.
19. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899. PMID: 27217448.
20. Baeuerle P.A., Kufer P., Bargou R. BiTE: Teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(1):22–30. PMID: 19169956.
21. Burki T.K. Blinatumomab significantly improves overall survival. *Lancet Oncol* 2017;18(4):e203. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30183-3. PMID: 28285842.
22. Patel S.B., Gojo I., Tidwell M.L. et al. Subdural hematomas in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving imatinib mesylate in conjunction with systemic and intrathecal chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1211–4. DOI: 10.3109/10428194.2011.566950. PMID: 21534873.
23. Kantarjian H., Cortes J., Kim D.W. et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113(25):6322–9. DOI: 10.1182/blood-2008-11-186817. PMID: 19369231.
24. Etienne G., Cony-Makhoul P., Mahon F.-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347(6):446. DOI: 10.1056/NEJM200208083470614. PMID: 12167692.
25. Hemesath T.J., Price E.R., Takemoto C. et al. MAP kinase links the transcription factor Microphthalmia to c-Kit signalling in melanocytes. *Nature* 1998;391(6664):298–301. DOI: 10.1038/34681. PMID: 9440696.

Статья поступила: 20.07.2017. Принята в печать: 29.08.2017.

Article received: 20.07.2017. Accepted for publication: 29.08.2017.

Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области

А.С. Лучинин¹, С.В. Семочкин², Н.В. Минаева¹, Н.М. Поздеев¹, И.В. Парамонов¹

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 610027 Киров, Красноармейская, 72;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Сергеевич Лучинин glivec@mail.ru

Введение. Эпидемиология множественной миеломы (ММ) в России изучена недостаточно. Доступные данные носят разрозненный характер.

Цель исследования — анализ основных эпидемиологических показателей ММ в Кировской области на основе данных собственного регионального популяционного регистра.

Материалы и методы. В исследование включено 567 пациентов с впервые диагностированной ММ в период с 1994 по 2016 г. Медиана возраста заболевших составила 64 года (разброс 29–90 лет). Стандартизированная заболеваемость ММ документирована на уровне 1,8 случая на 100 тыс. населения в год.

Результаты. Прослеживается положительный тренд заболеваемости и распространенности ММ и отрицательный ежегодной летальности. В ближайшие 2–3 года прогнозируется рост интенсивной заболеваемости ММ до 2,2–2,3 новых случая и ее распространенности до 12–13 пациентов на 100 тыс. населения. Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составил в 1994–1999 гг. 18 %, в 2000–2005 гг. — 24 % и 2006–2011 — 36 %, медиана ОВ — 28, 26 и 38 мес соответственно. Медиана ОВ для пациентов, заболевших в период 2012–2016 гг., не достигнута. В основе роста распространенности ММ и снижения летальности лежит очевидная высокая эффективность новых бортезомибсодержащих режимов терапии.

Выводы. В Кировской области стандартизированная заболеваемость ММ составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, распространенность ММ имеет линейную тенденцию роста в пределах анализируемого периода наблюдения (1994–2016 гг.) с 3 до 11 находящихся на учете пациентов в пересчете на 100 тыс. населения, в целом 5-летняя ОВ с 1994 по 2011 г. возросла с 18 до 36 %. ОВ больных ММ увеличивается начиная с 2006 г., что обусловлено внедрением бортезомибсодержащих программ химиотерапии и ростом числа выполняемых трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: множественная миелома, заболеваемость, распространенность, летальность, общая выживаемость

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56

Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers

A.S. Luchinin¹, S.V. Semochkin², N.V. Minaeva¹, N.M. Pozdееv¹, I.V. Paramonov¹

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under Federal Medical and Biological Agency of Russia;
72 Krasnoarmeyskaya str., Kirov 610027, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianova str., Moscow 117997, Russia

Introduction. The epidemiology of multiple myeloma (MM) in Russia is poorly understood. Available data are limited.

The aim of this study was to analyze the basic epidemiological parameters of MM in the Kirov region based on own regional population register data.

Materials and methods. Five hundred and sixty-seven patients with newly diagnosed MM between 1994 and 2016 were included. The median age was 64 years (range, 29–90). The age-standardized incidence of MM in Kirov region was 1.8 cases per 100.000/year.

Results. During research period (23 years) we have the positive trend of the incidence and prevalence of MM and negative tendency of mortality every year. Our prognosis of the intensive incidence in Kirov region is 2.2–2.3 cases per 100.000 in 2017–2019 years. The 5-year overall survival rate (5y-OS) was 18 % (1994–1999); 24 % (2000–2005) and 36 % (2006–2011) respectively. The median OS was 28; 26 and 38 month respectively. The median OS for patients who diagnosed in the period 2012–2016 was not achieved. The reason for the increase in the prevalence of the disease and the reduction in mortality is the greater effectiveness of new bortezomib-containing chemotherapy regimens.

Conclusion. Among the Kirov region population standardized incidence of MM is 1.8 cases per 100.000/year. The prevalence of MM in the Kirov region has a linear growth trend from 3 to 11 patients per 100.000 peoples within the analyzed period of observation 1994–2016. OS increased from 18 to 36 % in the period from 1994 to 2011. OS of MM patients has been increasing since 2006, due to using bortezomib-containing treatment options and autologous stem cell transplantation. In general, the 5-year OS increased from 18 to 36% in the period from 1994 to 2011.

Key words: multiple myeloma, incidence, prevalence, mortality, overall survival

Введение

Множественная миелома (ММ) — это злокачественное заболевание с морфологическим субстратом из плазматических клеток, которое обычно сопровождается секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных легких цепей, анемией, поражением костей и почечной недостаточностью [1]. Медиана возраста на момент постановки диагноза варьирует от 60 до 70 лет. Около 40 % людей заболевают в возрасте менее 60 лет и только 2–3 % — моложе 40 лет [2, 3]. В литературе описаны единичные наблюдения за пациентами в возрасте от 8 до 26 лет [4]. Соотношение мужчин и женщин среди больных ММ в Северной Америке и странах Западной Европы составляет 1,0/0,7–0,8 [5, 6], в Российской Федерации — 1,0/1,4 [1].

Заболеваемость ММ зависит от страны, расы и пола и составляет примерно 10–15 % случаев гемобластозов и 0,8 % — всех онкологических заболеваний [5]. Географически она широко варьирует в разных регионах мира и максимальна в индустриализованных районах Австралии, Новой Зеландии, Европы и Северной Америки [7]. Заболеваемость ММ в США в среднем составляет 4–5 новых случаев, среди популяции афроамериканцев может достигать 9–10 заболевших на 100 тыс. населения в год [8, 9]. Напротив, в странах Восточной Азии, в частности в Японии, этот показатель ниже и не превышает 1,2 случая на 100 тыс. населения в год [10]. К странам с низкой заболеваемостью ММ относятся Южная Корея (1,4) [11], Китай (1,3) [12] и Тайвань (1,8 случая на 100 тыс. населения в год) [13].

Пока ММ остается неизлечимой патологией, и поэтому основная цель лечения заключается в продлении общей выживаемости (ОВ). Данный показатель в разных странах варьирует и зависит от качества оказываемой медицинской помощи. До эры лечения бортезомибом 5-летняя ОВ при ММ не превышала 15–20 %, но в период с 2004 по 2011 г. отмечается ее значимое увеличение. Особенно прогресс очевиден в экономически развитых странах мира [14]. Это связано с качественными изменениями лечения ММ, включающими использование новой, таргетной терапии (бортезомиб, леналидомид) [15, 16].

Эпидемиология ММ в России изучена недостаточно, и данные, посвященные этому вопросу, присутствуют только в единичных публикациях. Так, интенсивный показатель заболеваемости ММ в Тульской области составлял 2,8–2,9 случая на 100 тыс. населения [17], в то время как в Иркутской области он был в 2 раза ниже (1,37 случая) [18]. В Кировской области эпидемиологический анализ ММ ранее не проводился. Как видим, эпидемиологические данные по ММ зависят от географического региона. В целом средняя заболеваемость ММ по России равняется 1,2 случая на 100 тыс. населения в год [19]. Эпидемиологические исследования ММ в России не систематизированы

и носят спорадический характер. Изучение эпидемиологических особенностей ММ является актуальным и востребованным направлением в онкогематологии.

Цель работы — анализ основных эпидемиологических показателей ММ в Кировской области на основе данных собственного регионального популяционного регистра.

Материалы и методы

Для целей настоящего анализа из популяционно-го регистра была выбрана информация о 567 пациентах (215 мужчин, 352 женщины) с впервые диагностированной ММ, выявленной в период с 01.01.1994 по 31.12.2016 г. Общий период наблюдения составил 23 года. Соотношение мужчин и женщин равнялось 1,0 к 1,6. Возраст пациентов на момент установления диагноза ММ колебался от 29 до 90 лет (медиана 64 года).

Эпидемиологический анализ заключался в расчете показателей интенсивной и стандартизированной заболеваемости, распространенности и ежегодной летальности. Интенсивную заболеваемость определяли как число вновь выявленных случаев ММ к среднегодовой численности населения, пересчитанное на 100 тыс. населения. Для сравнения заболеваемости ММ в России и других странах пользовались прямым методом стандартизации с применением мирового стандарта возрастного распределения [20]. Для расчетов использовалась справочная информация о распределении населения региона по полу и возрасту, опубликованная территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Кировской области [21]. Распространенность ММ определяли как общее число живых пациентов на конец года к среднегодовой численности населения, пересчитанное на 100 тыс. человек, ежегодный показатель летальности — как отношение числа умерших пациентов в текущем году к общему числу наблюдаемых больных, выраженное в процентах.

Для построения прогностических эпидемиологических моделей использовали простую линейную регрессию по методу Пирсона. Уравнение линейной регрессии имеет вид

$$Y = b_0 + b_1 \times X,$$

где Y — зависимая переменная (заболеваемость или распространенность), X — предиктор (календарный год), b_0 и b_1 — коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в Кировской области за исследуемый период.

Помимо уравнения регрессии, каждая модель характеризуется коэффициентом детерминации R^2 — долей дисперсии зависимой переменной, объясняемой рассматриваемой моделью, числом степеней свободы DF , рассчитанным критерием Фишера F для проверки

нулевой гипотезы и достигнутым уровнем статистической значимости p . При нарушении линейности взаимосвязи переменных использовали их логарифмическую трансформацию. Корреляционную зависимость между величинами оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Показатели ОВ рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением кривых выживаемости, при этом ОВ – это время от старта лечения до смерти пациента вследствие любой причины (полное наблюдение) или до известной даты последнего наблюдения (цензурированное наблюдение), пока пациент был жив. Сравнительный анализ ОВ в разных группах больных, разделенных по одному из изучаемых признаков, проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Описательная статистика включала в себя расчеты диапазона выборок с минимальным и максимальным значениями, медианы, средней, доверительного интервала (ДИ) средней и стандартного отклонения. Для сравнения выборок с количественными переменными и нормальным или близким к нормальному распределением использовали t -критерий Стьюдента. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения для статистической обработки данных R, версия 3.3 (<https://www.r-project.org>). Допустимым уровнем статистической значимости любого теста, используемого в работе, считался $\alpha < 0,05$.

Результаты

Клиническую стадию ММ определили по классификации Дьюри–Салмона (Durie–Salmon) у 546 пациентов, из которых стадию IA диагностировали у 52 (9,5 %) больных, ПА – у 243 (44,5 %), ПВ – у 40 (7,3 %), ПИА – у 143 (26,2 %), ПИВ – у 68 (12,5 %). Иммунохимический вариант ММ известен у 535 пациентов. По типу секретируемого иммуноглобулина (Ig) диагностирована миелома IgG в 315 (59 %) случаях, IgA – в 115 (21,5 %), вариант с секрецией легких цепей иммуноглобулинов Бенс–Джонса – в 81 (15 %), IgD – в 1 (0,2 %), IgE – в 1 (0,2 %), несекретирующая форма – в 22 (4,1 %).

Возраст мужчин колебался от 29 до 88 лет (медиана – 61 год), женщин – от 33 до 90 лет (медиана – 66 лет). Средний возраст мужчин ($61,1 \pm 10,5$ года) статистически значимо меньше, чем у женщин ($65,0 \pm 10,3$ года), t -критерий Стьюдента равен $-4,31$ ($p < 0,001$). На момент постановки диагноза 336 (59 %) из всех больных находились в самой многочисленной возрастной группе – от 50 до 70 лет, только 10 (1,8 %) пациентов были моложе 40 лет (рис. 1).

Важно отметить, что за исследуемый период население Кировской области сократилось с 1,4 до 1,3 млн человек. С учетом поправки на этот факт средняя интенсивная ежегодная заболеваемость ММ в Киров-

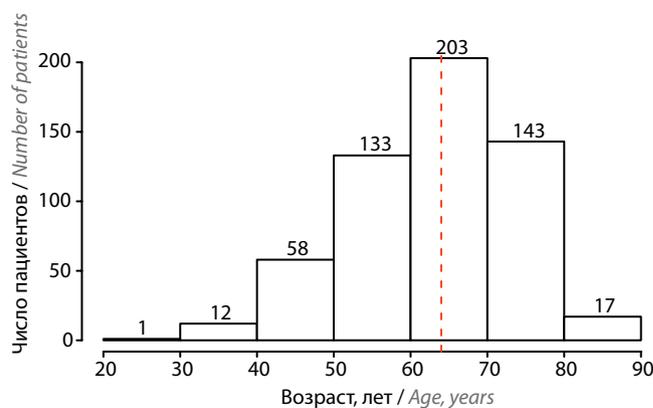


Рис. 1. Распределение больных множественной миеломой по возрастным группам. Красной пунктирной линией показана медиана возраста (64 года)

Fig. 1. Distribution of multiple myeloma patients by age group. The red dotted line represents the median age (64 years)

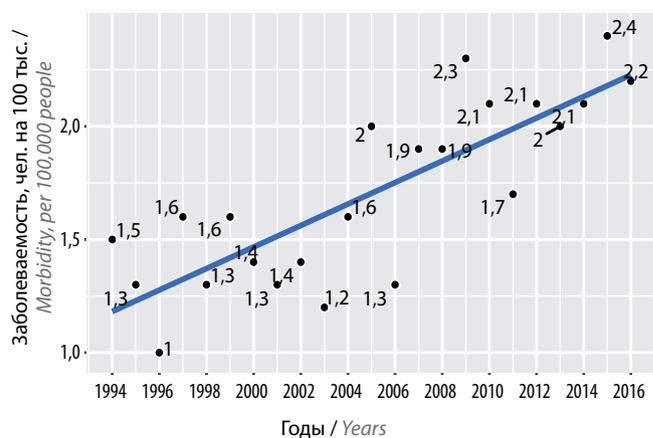


Рис. 2. Регистрируемая интенсивная заболеваемость множественной миеломой в Кировской области с 1994 по 2016 г.

Fig. 2. The recorded intensive multiple myeloma morbidity in the Kirov region in 1994–2016

ской области за 23 года наблюдения составила 1,7 случая (95 % ДИ 1,54–1,87) на 100 тыс. населения. Медиана ежегодного числа впервые диагностированных случаев ММ равнялась 25. Минимальная заболеваемость, зарегистрированная в 1996 г., – 1,0 случая на 100 тыс. населения, максимальная (в 2009 и 2015 гг.) – по 2,4 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2). Визуально прослеживается положительный тренд прироста ежегодной заболеваемости, что согласуется с линейным коэффициентом корреляции Пирсона, равным 0,81 (сильная корреляционная связь) при $p < 0,001$. Нелинейные колебания заболеваемости в ранние годы изучаемого периода, как видно из графика (см. рис. 2), могут быть обусловлены погрешностями ретроспективного сбора данных.

Для поиска начала формирования наблюдаемого тренда мы применили метод скользящей средней (simple moving average, SMA) и рассчитали среднюю заболеваемость за 6-летние промежутки времени начиная с 1994 г. (рис. 3). Формирование четкого

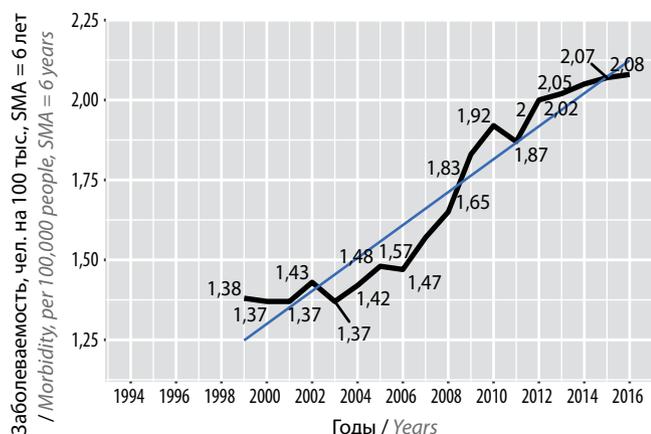


Рис. 3. Интенсивная нестандартизированная заболеваемость множественной миеломой в Кировской области в период с 1994 по 2016 г., рассчитанная методом скользящей средней с периодом 6 лет. SMA – скользящая средняя

Fig. 3. Intensive non-standardized multiple myeloma morbidity in the Kirov region in 1994–2016, calculated by the moving average method with a period of 6 years. SMA is the moving average

линейного тренда можно наблюдать с 2003 г. – коэффициент корреляции Пирсона равен 0,96 (очень высокая корреляционная связь), $p < 0,001$. Наличие роста линейного тренда заболеваемости позволило построить прогностическую модель с использованием простой линейной регрессии. Формула рассчитанной модели:

$$\text{заболеваемость} = \text{значение календарного года} \times \times 0,048 (b_1) - 93,59 (b_0),$$

при $R^2 = 0,64$; $F = 40,57$ и $DF = 21$ ($p < 0,001$), где b_1 и b_0 – коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в Кировской области за исследуемый период, R^2 – коэффициент детерминации, DF – число степеней свободы, F – критерий Фишера. Используя данную модель можно краткосрочно прогнозировать заболеваемость ММ в Кировской области, подставляя в уравнение значение календарного года. Таким образом, согласно модели прогнозируемая заболеваемость ММ в Кировской области в 2017, 2018 и 2019 гг. будет составлять соответственно 2,3 (95 % ДИ 1,7–2,8), 2,3 (1,8–2,3) и 2,4 (1,8–2,9) случая на 100 тыс. населения. Следует отметить, что с увеличением периода прогноза точность последнего понижается.

Средняя интенсивная заболеваемость среди мужчин составила 1,4 (95 % ДИ 1,18–1,55) новых случаев ММ на 100 тыс. мужского населения в год, женщин – 2 (95 % ДИ 1,74–2,28) на 100 тыс. женского населения ежегодно. Различия в заболеваемости ММ среди женщин и мужчин статистически значимы (t -критерий $-4,113$; $p = 0,0002$). Стандартизированная прямым методом по численности мужского и женского

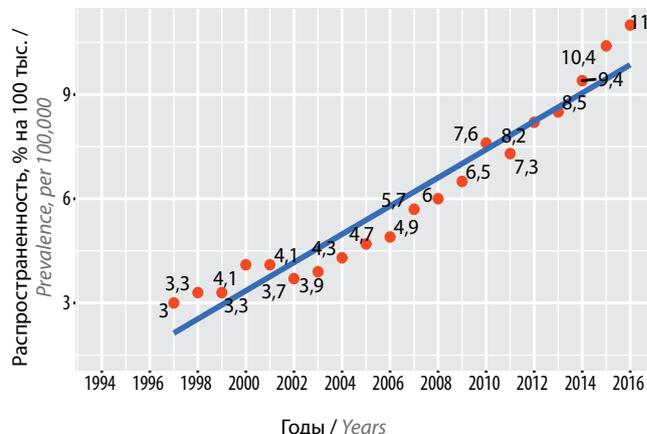


Рис. 4. Показатели распространенности множественной миеломы в Кировской области в период с 1997 по 2016 г.

Fig. 4. The prevalence of multiple myeloma in the Kirov region in 1997–2016

населения заболеваемость ММ среди лиц разного пола также статистически значимо отличалась друг от друга (t -критерий 5,084; $p < 0,0001$). Общая стандартизированная прямым методом по мировому стандарту возрастного распределения заболеваемость ММ в Кировской области в 2016 г. составляла 1,8 случая на 100 тыс. населения.

Распространенность ММ за последние 23 года увеличилась с 3 до 11 на 100 тыс. человек в год. Средняя распространенность ММ составила 5,9 (95 % ДИ 4,98–7,01) на 100 тыс. населения (рис. 4). Визуально на графике прослеживается положительный линейный тренд увеличения ежегодной распространенности, что согласуется с линейным коэффициентом корреляции Пирсона, равным 0,97 (очень сильная корреляционная связь), $p < 0,0001$. Наличие положительной сильной корреляции календарного года и показателя распространенности позволило построить прогностическую модель с использованием простой линейной регрессии с логарифмической трансформацией зависимой переменной (распространенность) и независимого предиктора (календарного года). Формула рассчитанной модели с логарифмической трансформацией:

$$\ln(\text{распространенность}) = \ln(\text{календарный год}) \times \times 136,9 (b_1) - 1039,1 (b_0)$$

при $R^2 = 0,97$; $F = 660$ и $DF = 18$ ($p < 0,0001$), где b_1 и b_0 – коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в области за исследуемый период.

Используя данную модель, можно краткосрочно прогнозировать распространенность ММ в Кировской области, подставляя в уравнение значение календарного года. При долгосрочном прогнозе точность последнего понижается. В связи с тем что в модели используется логарифмическая трансформация переменных, интерпретация ее результатов подчи-



Рис. 5. Показатели летальности больных множественной миеломой в Кировской области с 1997 по 2016 г.
Fig. 5. The mortality rates of multiple myeloma patients in the Kirov region in 1997–2016

няется правилу: при изменении предиктора на 1 % зависимая переменная меняется на b_1 %. Следовательно, согласно рассчитанной модели, с увеличением периода наблюдения на 1 год прогнозируется рост распространенности на 6,8 % в сравнении с предыдущим годом. Таким образом, прогнозируемая распространенность в 2017 г. составит 11,7 случая заболевания на 100 тыс. населения, в 2018 – 12,5 случая.

Не менее важным для изучения эпидемиологического процесса является показатель летальности, который мы рассчитали за период с 1997 по 2016 г. (рис. 5). Несмотря на значительные колебания показателя летальности, которые встречаются в начале исследовательского периода и, вероятно, обусловлены погрешностями ретроспективного сбора данных, с течением времени наблюдается отрицательный линейный тренд. Линейный коэффициент корреляции Пирсона был равен $-0,67$ (средняя отрицательная корреляционная связь), $p < 0,0001$. Снижение показателя летальности на фоне роста распространенности косвенно указывает на увеличение ОВ.

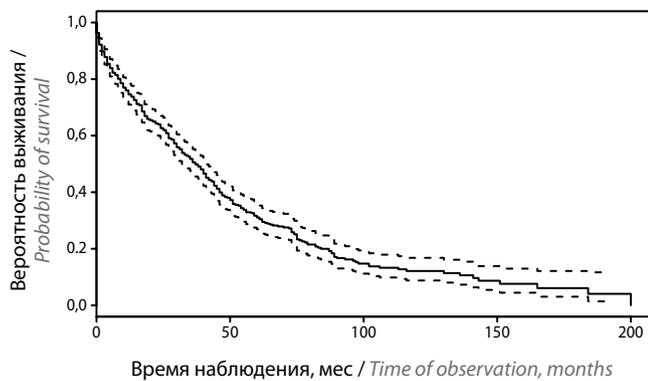


Рис. 6. Общая выживаемость всех больных множественной миеломой с 1994 по 2016 г.
Fig. 6. Overall survival of multiple myeloma patients in 1994–2016

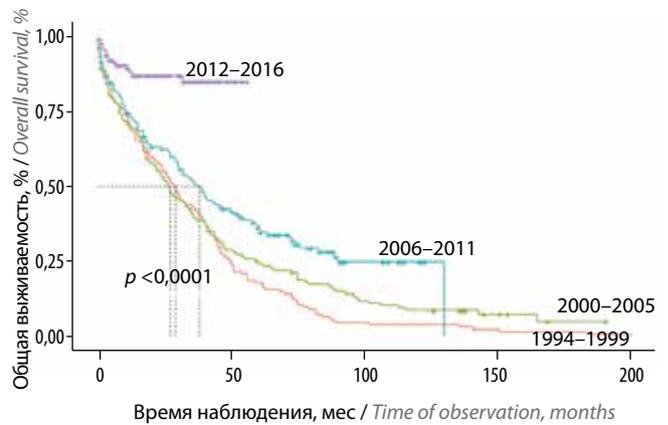


Рис. 7. Сравнение показателей общей выживаемости пациентов с множественной миеломой в разные периоды наблюдения
Fig. 7. Overall survival of multiple myeloma patients at different time periods

Медиана ОВ для всех больных ММ, включенных в исследование, составила 36 мес, показатель 5-летней ОВ – 31 %, 10-летней – 12 % (рис. 6). Так как за последние 10 лет терапия ММ качественно изменилась, а показатели летальности больных ММ уменьшились, мы изучили динамику изменения ОВ пациентов в различные, схожие по продолжительности календарные периоды наблюдения с интервалом в 6 лет (рис. 7). Статистически значимые отличия в ОВ появились после 2005 г. ($p < 0,0001$). Пятилетняя ОВ с 1994 по 2011 г. фактически увеличилась в 2 раза – с 18 до 36 %, медиана ОВ – с 28 до 38 мес. Текущая медиана ОВ больных ММ, заболевших с 2012 по 2016 г., пока не достигнута, и можно прогнозировать дальнейшее увеличение показателей выживаемости (см. таблицу).

Показатели общей выживаемости (ОВ) больных множественной миеломой в различные периоды наблюдения

Overall survival (OS) of multiple myeloma patients at different periods

Период, годы / Period, years	Число больных / Number of patients	Медиана ОВ, мес / Median OS, month	5-летняя ОВ, % / 5-years OS, %	Медиана наблюдения, мес / Median follow-up, month
1994–1999	136	28	18	28,5 28.5
2000–2005	133	26	24	26,0 26.0
2006–2011	156	38	36	32,0 32.0
2012–2016	142	Не достигнута / Not achieved	–	16,0 16.0

Обсуждение

В исследовании мы использовали данные из популяционного регионального регистра ММ Кировской области, что позволило с высокой точностью оценить основные эпидемиологические характеристики ММ. Интенсивные и стандартизированные среднегодовые показатели заболеваемости ММ в Кировской области меньше аналогичных в странах Европы и США и соответствуют таковым в Восточной Азии [2, 3, 7, 10–13]. На протяжении анализируемого периода (с 1994 по 2016 г.) имеется четкая тенденция роста заболеваемости ММ. Текущий средний показатель интенсивной заболеваемости в Кировской области составляет 1,7 случая на 100 тыс. населения в год. В ближайшие 3 года прогнозируется его рост до 2,3–2,4 новых случаев на 100 тыс. населения.

Распространенность ММ статистически значимо коррелирует со временем на протяжении всего периода наблюдения, что проявляется ежегодным приростом абсолютного числа наблюдаемых пациентов. Увеличение распространенности ММ напрямую связано как с ростом заболеваемости, так и со снижением ежегодной летальности, и, как следствие, с увеличением ОВ, что, вероятнее всего, обусловлено положительным влиянием новых видов противомиеломной терапии. Прогнозируемая распространенность ММ в Кировской области в ближайшие 2 года составит 11–13 пациентов на 100 тыс. населения. Показатель ежегодной летальности имеет отрицательную тенденцию на протяжении исследуемого периода, что указывает на уменьшение ежегодного абсолютного количества смертельных случаев по отношению к общему числу наблюдаемых больных ММ.

Основным показателем, характеризующим качество лечения ММ, является ОВ. Медиана ОВ за весь период составила 36 мес, что соответствует общемировым данным ретроспективных исследований

в развитых странах за те же годы [5, 14]. Значимые различия в ОВ в нашем исследовании прослеживаются с 2006 г., когда для лечения больных ММ стала применяться таргетная терапия бортезомибом и возросло количество выполняемых трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациенты ММ, заболевшие в период с 2012 по 2016 г., еще не достигли медианы ОВ, что дает основание ожидать дальнейшего увеличения продолжительности жизни в сравнении с более ранними периодами. Результаты анализа ОВ больных ММ в Кировской области доказывают эффективность проводимого лечения с использованием противомиеломных препаратов нового поколения. В целом, проведенный эпидемиологический анализ ММ показал высокий научный потенциал нашего популяционного регистра и его практическую значимость в изучении и понимании проблемы.

Выводы

1. Стандартизированная заболеваемость ММ в Кировской области (1,8 на 100 тыс. населения) меньше таковой в Западной Европе и США и более соответствует аналогичным данным в странах Восточной Азии. Прослеживается тенденция роста заболеваемости с течением времени.

2. Распространенность ММ в Кировской области имеет линейную тенденцию роста в условиях снижения показателя ежегодной летальности в пределах анализируемого периода наблюдения (1994–2016 гг.) с 3 до 11 находящихся на учете пациентов в пересчете на 100 тыс. населения.

3. ОВ больных ММ увеличивается с 2006 г., что обусловлено внедрением бортезомиб-содержащих программ химиотерапии и ростом числа выполняемых ауто-ТГСК. В целом 5-летняя ОВ в период с 1994 по 2011 г. увеличилась с 18 до 36 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология 2016;61(1, Прил. 2):1–24. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61 (1, Suppl. 2):1–24 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20(4):637–64. DOI: 10.1016/j.beha.2007.08.001. PMID: 18070711.
3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S. et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood 2010;116(25):5501–6. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298760. PMID: 20823456.
4. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J. et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15(1):e31–e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004. PMID: 25441111.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004. PMID: 28061985.
6. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res

- 2011;183:25–35. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_2. PMID: 21509679.
7. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin* 2007;57(1):43–66. DOI: 10.3322/canj-clin.57.1.43. PMID: 17237035.
 8. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Bagga-ley R.F. et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoeptide-Drug Saf* 2016;25(8):871–9. DOI: 10.1002/pds.3927. PMID: 27476979.
 9. Rosenberg P.S., Barker K.A., Anderson W.F. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. *Blood* 2015;125(2):410–2. DOI: 10.1182/blood-2014-10-609461. PMID: 25573972.
 10. Yamabe K., Inoue S., Hiroshima C. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review. *Value Health* 2015;18(7):A449. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1129. PMID: 26532529.
 11. Hong J., Lee J.H. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. *Korean J Intern Med* 2016;31(5):820–34. DOI: 10.3904/kjim.2015.408. PMID: 27604794.
 12. Chen X.C., Chen X.Z. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. *Lancet Oncol* 2014;15(11):471–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70441-3. PMID: 25281463.
 13. Chen J.H., Chung C.H., Wang Y.C. et al. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. *PLoS One* 2016;11(12):e0167227. DOI: 10.1371/journal.pone.0167227. PMID: 27907052.
 14. Pulte D., Jansen L., Castro F.A. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015;171(2):189–96. DOI: 10.1111/bjh.13537. PMID: 26123295.
 15. Libby E., Garcia D., Quintana D. et al. Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12):2850–7. DOI: 10.3109/10428194.2014.897700. PMID: 24588734.
 16. Лучинин А.С., Загоскина Т.П. Эффективность применения комбинации бортезомиба, мелфалана и преднизолона при множественной миеломе. *Гематология и трансфузиология* 2009;54(4):9–13. [Luchinin A.S., Zagoskina T.P. The efficacy of bortezomib, melphalan and prednisolone in multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2009;54(4):9–13 (In Russ.)].
 17. Володичева Е.М., Воробьева Т.В., Пивник А.В. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Тульской области. *Проблемы гематологии и переливания крови* 2000;4:31–4. [Volodicheva E.M., Vorob'eva T.V., Pivnik A.V. Analysis of multiple myeloma incidences in the Tula region. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Problems of hematology and blood transfusion* 2000;4:31–4 (In Russ.)].
 18. Капорская Т.С., Киселев И.В., Силин А.П. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал* 2006;8:65–7. [Kaporская Т.С., Киселев И.В., Силин А.П. Analysis of multiple myeloma incidences in the Irkutsk region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2006;8:65–67 (In Russ.)].
 19. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011;22(3, Прил. 1):1–170. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant neoplasm statistics in Russia and CIS countries in 2009. *Vestnik RONC = Bulletin of Blokhin ROC* 2011; 22(3, Suppl. 1):1–170 (In Russ.)].
 20. World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). New York, 2015. Available at: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf (дата обращения: 18.09.2017).
 21. Региональная база статистических данных «Кировская область» Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Кировской области. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 02.01.2013. Доступно по: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/ru/statistics/population/ (дата обращения: 18.09.2017). [Regional statistical database “Kirov region” Federal State Statistics Service for the Kirov region. [Electronic resource]. Date of information update: 01/02/2013. Available at: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/ru/statistics/population/ (Reference date: 07/18/2017) (In Russ.)].

Статья поступила: 15.08.17. Принята в печать: 13.09.2017.

Article received: 15.08.17. Accepted for publication: 13.09.2017.

Применение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител при анемиях различного генеза

Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Н.Н. Бодрова, И.О. Богданова

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

Контакты: Ирина Ивановна Кробинец transfusion_spb@mail.ru

Введение. Аутоантитела к эритроцитам являются главной причиной гемолиза у пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА) и могут осложнять течение различных заболеваний. Для выявления аутоантител используют различные методы, но наиболее широко применяемым является прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) – поли- или моноспецифический. В основе метода лежит детекция иммуноглобулинов (Ig) классов G, M, A и компонентов комплемента C3, фиксированных на поверхности эритроцита. ПАГТ применяют для дифференциальной диагностики анемий на иммуно-зависимые и иммуно-независимые. **Цель исследования** – проведение анализа результатов ПАГТ у пациентов с различными заболеваниями, сопровождаемыми анемией.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы крови пациентов от 5 до 90 лет с анемией, проходивших обследование и/или лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства». Были изучены результаты лабораторного тестирования образцов крови за период 2013–2016 гг. и проанализированы полученные данные. Определение классов Ig – антител к антигенам эритроцитов – проводили в прямой реакции Кумбса (R.R. Coombs) с помощью гелевой системы DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Швейцария).

Результаты. ПАГТ был положительным у пациентов с АИГА (53 %), пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) (100 %), криоглобулинемией (62,5 %), хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) (27,5 %), множественными миеломами (23,6 %), анемиями неясного генеза (21,4 %) и прочими аутоиммунными заболеваниями (19 %). В образцах крови пациентов с положительным результатом ПАГТ были выявлены как моноспецифические IgG или компоненты комплемента C3, так и различные сочетания Ig с компонентом комплемента: IgG + C3; IgG + IgM + C3; IgM + C3 и IgG + IgA. В нашем исследовании положительный результат ПАГТ не всегда был ассоциирован с гемолизом. Среди всех пациентов с положительным ПАГТ признаки гемолиза наблюдались в 53,2 % случаев, и только у пациентов с АИГА и ПНГ они присутствовали в 100 %.

Заключение. Положительный ПАГТ является одним из критериев для диагностики иммунных гемолитических анемий, однако не всегда свидетельствует об аутоиммунном патогенезе анемии, наличии специфических аутоантител и, соответственно, не всегда ассоциирован с гемолизом. Таким образом, только комплексная оценка клинической картины с результатами ПАГТ позволит провести диагностику заболевания.

Ключевые слова: аутоантитела, прямой антиглобулиновый тест, гемолиз, компоненты комплемента, гемолитическая анемия

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62

The use of direct antiglobulin test to detect autoantibodies in patients with anemia of various origins

N.V. Mineeva, I.I. Krobinecs, N.N. Bodrova, I.O. Bogdanova

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

Introduction. Autoantibodies directed against red blood cells (RBCs) are the main cause of hemolysis in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and they can also complicate the course of certain diseases. Various methods are used to detect autoantibodies, but most of all, a poly- and monospecific direct antiglobulin test (DAT) is applied. The method is based on the detection of immunoglobulins of G, M, A classes and C3 complement components bound with RBCs surfaces. DAT is used to differentiate between immuno-dependent and immuno-independent anemia. **Objective** of this study was the analysis of DAT results in patients with various diseases accompanied by anemia.

Materials and methods. Blood samples of patients aged between 5 to 90 years with anemia who underwent examination and/or treatment at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Russian Federal Medical-biological Agency were used as a study material. The results of laboratory testing for the period from 2013 to 2016 were examined and data analysis was performed. The determination of classes of antibodies directed against RBCs was carried out in a direct Coombs reaction using a gel system DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Switzerland).

Results. The DAT results were positive in patients with AIHA (53 %), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH, 100 %), cryoglobulinemia (62.5 %), chronic lymphoproliferative diseases (CLPD, 27.5 %), multiple myeloma (MM, 23.6 %), anemia of unknown origin (21.4 %), and other autoimmune diseases (19 %). In blood samples of DAT-positive patients, monospecific IgG or C3 complement components, as well as various combinations of Ig with a complement component: IgG + C3, IgG + IgM + C3, IgM + C3, and IgG + IgA, were detected. In our study, positive DAT result was not always associated with laboratory evidence of hemolysis. Among all DAT-positive patients, signs of hemolysis were observed in 53.2 % of cases. Only in patients with AIHA and PNH hemolysis was observed in 100 % of cases.

Conclusions. A positive DAT result is one of the criteria for diagnosing of immune hemolytic anemia, however, it does not always indicate an autoimmune pathogenesis of anemia, the presence of specific autoantibodies, and thus is not always associated with hemolysis. Only a comprehensive assessment of a clinical picture and DAT results makes it possible to diagnose the disease.

Key words: autoantibodies, direct antiglobulin test, hemolysis, complement components, autoimmune hemolytic anemia

Введение

Главной причиной гемолиза у пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА) являются аутоантитела к эритроцитам. Они также могут осложнять течение различных заболеваний. Симптоматические иммунные анемии чаще всего возникают у больных с гемобластозами, злокачественными опухолями, системными заболеваниями соединительной ткани, различными бактериальными и вирусными инфекциями, при лечении некоторыми медикаментами (аминосалициловая кислота, рифампицин, тетрациклин, хинидин и др.) [1].

Аутоантитела в зависимости от температуры их реагирования условно подразделяют на тепловые (оптимум реагирования составляет 37 °С) и холодные (от 4 до 25 °С). Для выявления аутоантител используют различные методы, но чаще всего применяют прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) – моно- или полиспецифический, или реакцию Кумбса. Моноспецифический ПАГТ позволяет с определенной долей вероятности определить, какой класс (классы) иммуноглобулинов (Ig) и/или какие компоненты комплемента присутствуют на поверхности эритроцитов. Метод ПАГТ был впервые описан в 1908 г., однако стал широко применяться в лабораторной практике лишь с 1945 г., после его описания R.R. Coombs и соавт. [2]. В основе метода лежит детекция иммуноглобулинов классов G, M, A и компонентов комплемента C3, фиксированных на поверхности эритроцита. ПАГТ применяют для дифференциальной диагностики анемий на иммунно-зависимые и иммунно-независимые.

Целью нашего исследования было проведение анализа результатов ПАГТ у пациентов с различными заболеваниями, сопровождаемыми анемией.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись образцы крови пациентов от 5 до 90 лет с анемией, проходивших обследование и/или лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (РосНИИГТ ФМБА России). Были изучены результаты лабораторного тестирования образцов крови за период 2013–2016 гг., и проведен анализ полученных данных.

Определение классов Ig – антител к антигенам эритроцитов – проводили в прямой реакции Кумбса (R.R. Coombs) с помощью гелевой системы DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Швейцария). Аутоанти-

тела определяли в 2 этапа. Первый заключался в проведении скрининга антиэритроцитарных аутоантител в образцах крови с помощью карточек системы DiaMed-ID–LISS/Coombs Anti-IgG + C3d с микропробирками, которые содержали гель с полиспецифическим антиглобулиновым реагентом. Второй этап включал определение субклассов Ig с помощью карточек DC-Screening I, микропробирки которых содержали гель с моноспецифическими Ig: anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3c, anti-C3d и ctl (контроль). Разделение агглютинированных и неагглютинированных эритроцитов осуществлялось при центрифугировании. В отсутствие агглютинации (отрицательная реакция) эритроциты свободно диффундировали сквозь гель, образуя компактный слой на дне микропробирок карты, в то время как агглютинированные эритроциты оставались на поверхности геля или в его толще (положительная реакция) в зависимости от размера агглютинатов. Силу реакции оценивали от 4+ до 1+ в зависимости от расположения агглютинатов в геле микропробирки. Отрицательная реакция в контрольной микропробирке диагностической карты подтверждала достоверность полученных данных.

Результаты и обсуждение

Исследование на наличие аутоантител к эритроцитам проводили у 1327 пациентов с анемиями различного генеза. Пациенты были условно разделены на 10 групп в зависимости от наличия следующих заболеваний:

- 1) АИГА;
- 2) хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) – хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) и неходжкинские лимфомы;
- 3) множественная миелома (ММ);
- 4) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ);
- 5) криоглобулинемия;
- 6) анемии неясного генеза;
- 7) другие злокачественные заболевания системы кроветворения (апластическая анемия, острый лейкоз, хронические миелолипролиферативные неоплазии, миелодиспластический синдром и др.);
- 8) прочие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, иммунная тромбоцитопения, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева и др.);
- 9) нарушение гемостаза: заболевания, сопровождающиеся усилением/ослаблением гемостатического потенциала крови (коагулопатия, тромбофилия, гемофилия и др.);
- 10) гепатиты.

Таблица 1. Результаты прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) в микропробирках с полиспецифическим антиглобулиновым реагентом (anti-IgG + C3)

Table 1. Results of a direct antiglobulin test (DAT) in microtubes with a polyspecific antiglobulin reagent

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients	
	всего total	с положи- тельным ПАГТ DAT-positive
АИГА AIHA	107	57
ХЛПЗ CLPD	109	30
ММ MM	89	21
ПНГ PNH	3	3
Криоглобулинемия Cryoglobulinemia	36	16
Анемия неясного генеза Anemia of unknown origin	215	46
Другие заболевания системы кроветворения Other blood diseases	271	17
Прочие аутоиммунные заболевания Other autoimmune diseases	63	12
Патология гемостаза Hemostasis disorders	427	9
Гепатиты Hepatitis	7	4
Итого <i>Total</i>	1327	215

Примечание. АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Note. AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

В указанных группах положительный результат ПАГТ был получен у 215 пациентов (табл. 1): в образцах их крови были выявлены моноспецифические IgG-антитела, компоненты комплемента C3, а также сочетания антител различных классов Ig с компонентом комплемента: IgG + C3; IgG + IgM + C3; IgM + C3 и IgG + IgA (табл. 2). Как видно из представленных данных, у пациентов с АИГА аутоантитела были выявлены в 53 % случаев и представлены в основном моноспецифическими IgG (35 %), компоненты комплемента в сочетании с IgG C3 обнаружены в 31 %

случаев и в 21 % случаев ПАГТ был положительным только для компонентов комплемента C3. Также были обнаружены сочетания IgG + IgM + C3, IgM + C3. В 1,7 % случаев были выявлены IgG + IgA, что отличается от данных других авторов, показавших присутствие IgA в комбинации с IgG у 15–20 % пациентов. Связывание IgA с эритроцитами может привести к гемолизу, несмотря на то, что IgA не активируют систему комплемента [3, 4]. Возможным объяснением является вовлечение IgM в случаях, когда детектируются только IgG или IgA, так как IgM могут отсоединяться от эритроцитов еще до проведения ПАГТ [5].

В нашем исследовании наблюдалась высокая (48 %) доля отрицательных результатов ПАГТ при АИГА, что отличается от данных других исследователей. Так, например, в исследованиях С.Н. Раскман отрицательные результаты ПАГТ при АИГА были получены в 3–10 % случаев [6]. Наиболее вероятным объяснением полученных нами данных является наличие IgG или компонента комплемента на эритроцитах в количестве, недостаточном для детекции [3, 6], а также тот факт, что в исследуемую группу вошли пациенты, проходившие лечение по поводу АИГА на базе других лечебных учреждений и направленные в РосНИИГТ ФМБА России на контрольное исследование после терапии.

АИГА может быть как самостоятельным заболеванием, так и осложнением многих лимфопролиферативных, иммунных и вирусных болезней. У пациентов с ХЛПЗ ПАГТ был положительным в 27,5 % случаев и чаще выявлялись моноспецифические IgG (26,7 %) или IgG в сочетании с компонентами комплемента C3 (30 %), также были детектированы другие сочетания иммуноглобулинов с C3. У пациентов с ММ ПАГТ был положительным у 21 пациента, и 95 % выявленных антител были представлены IgG. У пациентов с ПНГ ПАГТ был положительным в 100 % случаев только для компонента комплемента. У пациентов с криоглобулинемией в большинстве случаев выявлялся компонент комплемента только самостоятельно (62,5 %) или в сочетании с IgM (31,2 %).

Полученные нами данные о классах выявленных антител согласуются с данными литературы [7–9].

В группе пациентов с первично выявленной анемией ПАГТ был положительным в 21,4 % случаев, выявленные антитела были как моноспецифическими – IgG (34,8 %) или C3 (17,4 %), так и полиспецифическими – IgG + C3 (17,4 %), IgG + IgM + C3 (17,4 %), IgM + C3 (10,9 %). Возможно, в дальнейшем при проведении комплекса обследований для уточнения генеза заболевания у таких пациентов будет установлен гемолитический характер анемии.

В группе пациентов с другими заболеваниями системы кроветворения аутоантитела были выявлены у 6,3 % обследованных и представлены в большинстве случаев IgG (76,5 %).

Таблица 2. Распределение пациентов по типам выявленных аутоантител при различных заболеваниях

Table 2. Distribution of patients according to the identified autoantibodies in various diseases

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients					
	C3	IgG	IgG + C3	IgG + IgM + C3	IgM + C3	IgG + IgA
АИГА AIHA	12	20	18	4	2	1
ХЛПЗ CLPD	2	8	9	6	5	–
ММ MM	–	20	1	–	–	–
ПНГ PNH	3	–	–	–	–	–
Криоглобулинемия Cryoglobulinemia	10	1	5	–	–	–
Анемия неясного генеза Anemia of unknown origin	8	17	8	8	5	–
Другие заболевания системы кроветворения Other blood diseases	3	13	–	1	–	–
Прочие аутоиммунные заболевания Other autoimmune diseases	2	5	2	–	3	–
Нарушения гемостаза Hemostasis disorders	1	8	–	–	–	–
Гепатиты Hepatitis	1	1	–	–	2	–

Примечание. АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Note. AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Среди пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями ПАГТ был положительным в 19 % случаев, чаще выявлялись антитела класса IgG (41,7 %), компонент комплемента (25 %), а также IgM + C3 (16,7 %), что согласуется с результатами исследований других авторов. Так, например, у пациентов с системной красной волчанкой ассоциированная криоглобулинемия отмечается у большинства (65 %) больных. Для таких пациентов характерна высокая иммунологическая активность болезни с увеличением антителообразования [10].

В группе пациентов с нарушением гемостаза ПАГТ был положительным в 2,1 % случаев. У пациентов с гепатитами ПАГТ оказался положительным у 4 из 7 пациентов, при этом у 2 из них выявленные антитела были представлены IgM в сочетании с C3, что не отличается от данных других авторов. Так, у 40–53 % больных гепатитом С в крови выявляют криоглобулины, чаще IgM в сочетании с C3 [11].

Следует отметить, что положительный результат ПАГТ не всегда ассоциирован с гемолизом [12]. В нашем исследовании из 141 пациента с положительным ПАГТ гемолиз наблюдался только в 53,2 % случаев (табл. 3). Наличие гемолиза оценивали по уровню лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина в сыворотке крови и числу ретикулоцитов в общем анализе крови.

Как видно из представленных данных, гемолиз наблюдался в 100 % случаев у пациентов с АИГА, в 23,3 % его признаки отмечались в группе пациентов с ХЛПЗ, что больше значений аналогичного показателя, встречаемых в литературе. Так, по данным С. Dearden и соавт., у пациентов с ХЛЛ АИГА развивается в 7–14 % случаев [13].

В группе пациентов с ММ встречаемость гемолиза составила 19,1 %. Патогенез АИГА при ММ остается неясным, однако существует гипотеза о том, что значительные иммунные нарушения могут способство-

Таблица 3. Наличие признаков гемолиза у пациентов с положительным прямым антиглобулиновым тестом (ПАГТ)

Table 3. Signs of hemolysis in patients with positive a direct antiglobulin test (DAT)

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients	
	с положительным ПАГТ, всего patients with positive DAT, total	с признаками гемолиза, абс. (%) with signs of hemolysis, total (%)
АИГА AIHA	57	57 (100,0)
ХЛПЗ CLPD	30	7 (23,3)
ММ MM	21	4 (19,1)
ПНГ PNH	3	3 (100,0)
Другие заболевания системы кровообразования Other blood diseases	17	3 (17,6)
Патология гемостаза Hemostasis disorders	9	0 (0,0)
Гепатиты Hepatitis	4	1 (25,0)
<i>Итого</i> <i>Total</i>	<i>141</i>	<i>75 (53,2)</i>

Примечание. АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Note. AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

вать развитию клонов В-клеток, продуцирующих аутоантитела против антигенов эритроцитов. По опубликованным данным, АИГА при ММ встречается в 4–10 % случаев [7]. Положительный результат ПАГТ без признаков гемолиза у пациентов с ММ может быть объяснен применением лекарственных препаратов, например даратумумаба, представляющего собой антитела класса IgG – анти-CD38 [14].

У всех обследуемых пациентов с ПНГ наблюдался гемолиз, что соответствует данным литературы. Гемолиз при ПНГ обусловлен активацией каскада комплемента по классическому пути с образованием мембраноатакующего комплекса [9]. Поскольку ПНГ является орфанным заболеванием, в наше исследование вошли только 3 пациента с ПНГ. Среди пациентов с другими заболеваниями системы кровообразования признаки гемолиза отмечены в 17,6 % случаев.

Положительный ПАГТ у всех пациентов с нарушением гемостаза не был ассоциирован с гемолизом. У пациентов с гепатитами гемолиз был зарегистрирован в 1 случае, что связано с развитием внепеченочных проявлений при гепатитах [11].

У пациентов с гемолизом и без гемолиза сила реакции в микропробирке оценивалась от 4+ до 2+. В нашем исследовании сила реакции на 4+ не всегда свидетель-

ствовала о наличии гемолиза, и только у пациентов с АИГА сила реакции коррелировала с наличием гемолиза. По данным литературы, тяжесть гемолиза в большей степени коррелирует со степенью сфероцитоза, чем с силой положительной реакции в ПАГТ [9].

ПАГТ считается одним из наиболее чувствительных и специфичных методов выявления антиэритроцитарных аутоантител [12]. Однако применение этого метода не исключает получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. G. Garratty обнаружил, что у некоторых доноров (0,1 %) и пациентов без гемолитической анемии (8 % пациентов) повышено количество связанных с эритроцитами IgG и компонентов комплемента, что может быть причиной положительного результата ПАГТ [15]. Кроме того, используя радиоактивно меченные анти-С3d, Н. Chaplin и соавт. [16] и J. Freedman и соавт. [17] обнаружили, что у 30 % пациентов с повышенным количеством связанных с эритроцитами С3d не было АИГА. Так, ПАГТ может быть положительным при онкологических заболеваниях вследствие проявления паранеопластического синдрома, а также при различных патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями иммунной системы, вызывающих неспецифическую адсорбцию иммуноглобулинов раз-

личных классов на поверхности эритроцита. У пациентов с парапротеинемиями (ММ, ХЛЛ, лимфомы и др.) положительный результат ПАГТ может быть обусловлен присутствием на мембране эритроцитов иммуноглобулинов, не обладающих свойствами антигенов, разрушающих эритроциты. Как показали исследования, ПАГТ также может быть положительным на фоне приема лекарственных препаратов (цефалоспорины, пенициллины в сочетании с клавулановой кислотой, цитостатики и др.) [18].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Заключение

Положительный ПАГТ является одним из критериев для диагностики иммунных гемолитических анемий. Однако положительные результаты ПАГТ не всегда свидетельствуют об аутоиммунном патогенезе анемии, наличии специфических аутоантител и, соответственно, не всегда ассоциированы с гемолизом. Таким образом, только комплексная оценка клинической картины с результатами ПАГТ позволит провести диагностику заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosse W.F. Autoimmune hemolytic anemia. *Hosp Prac* 1985;20(8):105–19. PMID: 3926784.
- Coombs R.R., Mourant A.E., Race R.R. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255–66. PMID: 21006651.
- Janvier D., Sellami F., Missud F. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia caused by a warm IgA autoantibody directed against the third loop of band. *Transfusion* 2002;42(12):1547–52. PMID: 12473132.
- Bardill B., Mengis C., Tschopp M. et al. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *Eur J Haematol* 2003;70(1):60–3. PMID: 12631260.
- Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med* 2011;69(4):177–84. PMID: 21527804.
- Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev* 2008;22(1):17–31. DOI: 10.1016/j.blre.2007.08.001. PMID: 17904259.
- Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali S. et al. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clin* 2016;6:12–8. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.05.004. PMID: 27331023.
- D’Arena G., Guariglia R., La Rocca F. et al. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:730131. DOI: 10.1155/2013/730131:1-8. PMID: 23690826.
- Berentsen S., Sundic T. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. *Biomed Res Int* 2015;2015:363278. DOI: 10.1155/2015/363278:1-11. PMID: 25705656.
- Трикоменас Н.Н. Клинико-лабораторные особенности течения системной красной волчанки у больных с криоглобулинемией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornye-osobennosti-techeniya-sistemnoy-krasnoy-volchanki-u-bolnyh-s-krioglobulinemiyey>. [Trikomenas N.N. Clinico-laboratory features of systemic lupus erythematosus in patients with cryoglobulinemia. Author’s abstract ... of thesis of candidate of medicine, 2011 (In Russ.). Available at: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornye-osobennosti-techeniya-sistemnoy-krasnoy-volchanki-u-bolnyh-s-krioglobulinemiyey>].
- Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М. Синдром криоглобулинемии при гепатите С. *Вестник КазНМУ* 2012;2:188–97. [Khaydarova Yu.M., Kurmanova G.M. Cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU* 2012;2:188–97 (In Russ.)].
- Lin J.S., Hao T.C., Lyou J.Y. et al. Clinical application of a flow cytometric direct anti-globulin test. *Transfusion* 2009;49:1335–46. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02130.x. PMID: 19320864.
- Dearden C., Wade R., Else M. et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111(4):1820–6. DOI: 10.1182/blood-2007-07-101303. PMID: 18055869.
- Chapuy C.I., Nicholson R.T., Aguad M.D. et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6):1545–54. DOI: 10.1111/trf.13069. PMID: 25764134.
- Garratty G. Effect of cell-bound proteins on the *in vivo* survival of circulating blood cells. *Gerontology* 1991;37:68–94. PMID: 2055500.
- Chaplin H., Nasongkla M., Monroe M.C. Quantification of red blood cell-bound C3d in normal subjects and random hospitalized patients. *Br J Haematol* 1981;48:69–78. PMID: 6972779.
- Freedman J., Ho M., Barefoot C. Red blood cell-bound C3d in selected hospital patients. *Transfusion* 1982;22:515–20. PMID: 6216638.
- Williams M., Thomas D., Harman C.P. et al. Positive direct antiglobulin tests due to clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(1):125–7. PMID: 3872623.

Статья поступила: 12.05.2017. **Принята в печать:** 07.07.2017.

Article received: 12.05.2017. **Accepted for publication:** 07.07.2017.

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, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

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

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший 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 подрисовочными 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 подрисовочной 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 желательно 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.