

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

**Венозные тромбозы у детей,
подростков и молодых взрослых
больных лимфомами**

**Рациональная тактика
поддерживающей терапии анемии,
индуцированной химиотерапией**

**Становление донорского химеризма
у пациентов с первичными
иммунодефицитами после аллотГСК**

2

ТОМ 13
2018

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.

О Н К О Г Е М А Т О Л О Г И Я

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

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., заведующая отделом гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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)

Путешкин 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

Румянцев Юлиа 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)

2^{ТОМ 13}
'18

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 Е.П. Врублевская
Корректор Е.А. Алексеева
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

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

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2018. Том 13.
№ 2. 1–120
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Тверской Печатный Двор»
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)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, 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-корреспондент 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 ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский 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

Zeynalova Pervin Aydynovna, MD, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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 E.P. Vrublevskaya
Proofreader E.A. Alekseeva
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

2 Vol. 13
'18

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2018.
Volume 13. No. 2. 1–120
© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the
Tverskoy Pechatny Dvor
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. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

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

Krivolapov 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)

Snegovoy Anton Vladimirovich, MD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility) at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Fechina Larisa G., 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, Academician 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 Russian Academy of Sciences, 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: ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- А.С. Фёдорова, В.В. Дмитриев, Н.В. Липай, А.Ф. Марковец, И.В. Бегун, Е.В. Дмитриев*
Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз 9
- Т.Т. Валиев*
Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных 21
- Т.Е. Бялик*
Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы) 32
- О.В. Шадривова, С.Н. Хостелиди, Ю.А. Чудиновских, Н.С. Забиров, Ю.В. Борзова, Е.А. Десятник, А.Г. Волкова, М.О. Попова, Маркова И.В., О.С. Успенская, О.С. Ружинская, Т.В. Шнейдер, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев, Н.Н. Климко*
Инвазивный аспергиллез и мукормикоз у онкогематологических больных 39
- В.Б. Ларионова, И.С. Крысанов, А.В. Снеговой, П.А. Зейналова, В.С. Крысанова, В.Ю. Ермакова*
Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации 48
- А.Ф. Рахмани, Е.А. Михайлова, И.В. Дубинкин, О.С. Калмыкова, В.С. Галузяк, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова*
Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами 62
- М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, А.М. Ковригина, Н.Л. Дейнеко, М.В. Соловьев, Э.Г. Гемдзян, В.Г. Савченко*
Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмочитомой 73

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- В.А. Лавриненко, Ю.Е. Марейко, Е.Ю. Березовская, М.В. Стеганцева, Н.В. Минаковская, М.В. Белевцев*
Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 82

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- И.И. Зотова, С.И. Капустин, С.В. Грицаев, Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Ж.Ю. Сидорова, С.С. Бессмельцев, А.В. Четкин*
Аллельный полиморфизм гена *GPIIb* как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома 93

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

- А.А. Соловьева, Г.А. Яцык, У.Л. Джулакан, Е.А. Лукина*
Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы) 100

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- По материалам конференции АДИОР** 105

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 115

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

- A.S. Fedorova, V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, A.F. Markovets, I.V. Begun, E.V. Dmitriev*
Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value 9
- T.T. Valiev*
Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas 21
- T.E. Byalik*
Venetoclax in treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review) 32
- O.V. Shadrivova, S.N. Khostelidi, Y.A. Chudinovskikh, N.S. Zabiroy, Y.V. Borzova, E.A. Desyatik, A.G. Volkova, M.O. Popova, I.V. Markova, O.S. Uspenskaya, O.S. Ruzhinskaya, T.V. Shneyder, T.S. Bogomolova, S.M. Ignatyeva, L.S. Zubarovskaya, B. V Afanasyev, N.N. Klimko*
Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients 39
- V.B. Larionova, I.S. Krysanov, A.V. Snegovoy, P.A. Zeinalova, V.S. Krysanova, V.Yu. Ermakova*
Rational supportive therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation 49
- A.F. Rakhmani, E.A. Mikhaylova, I.V. Dubinkin, O.S. Kalmikova, V.S. Galuzyak, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova*
Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis 62
- M.V. Firsova, L.P. Mendeleeva, A.M. Kovrigina, N.L. Deyneko, M.V. Soloviev, E.G. Gemdzhyan, V.G. Savchenko*
Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma 73

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

- V.A. Lavrinenko, Y.E. Marejco, E.Y. Berezovskaya, M.V. Stegantseva, N.V. Minakowskaja, M.V. Belevtsev*
Donor chimerism in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation 82

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

- I.I. Zotova, S.I. Kapustin, S.V. Gritsaev, N.V. Mineeva, I.I. Krobinets, Zh.Yu. Sidorova, S.S. Bessmeltsev, A.V. Chechetkin*
GPIIB allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome 93

RARE DISEASES

- A.A. Solov'eva, G.A. Yatsyk, U.L. Dzhulakyan, E.A. Lukina*
Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review) 100

PRESS RELEASE

- On the ADIOR conference materials** 105

INFORMATION FOR AUTHORS 115

Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз

А.С. Фёдорова, В.В. Дмитриев, Н.В. Липай, А.Ф. Марковец, И.В. Бегун, Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Республика Беларусь, 223053 Минский р-н, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43

Контакты: Алина Степановна Фёдорова alina_fedorova@list.ru

Цель исследования — определение частоты, факторов риска и прогностического значения венозных тромбозов (ВТ) у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами.

Материалы и методы. В анализ включено 513 пациентов в возрасте от 7 мес до 26 лет (медиана — 14 лет), получавших специальное лечение в 2005–2017 гг. Из них у 284 пациентов была лимфома Ходжкина (ЛХ), у 229 — неходжкинская лимфома (НХЛ). Факторы риска развития ВТ определяли методом бинарной регрессии Кокса в однофакторной и многофакторной моделях с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Всего было зарегистрировано 32 случая ВТ у 28 пациентов. Кумулятивная частота тромбозов составила $5,5 \pm 1,0$ % (28/513) во всей группе и была значимо выше у пациентов с НХЛ (23/229; $10,5 \pm 2,0$ %), чем с ЛХ (5/284; $1,8 \pm 0,8$ % соответственно, $p < 0,0001$). Венозный тромбоз в 53,6 % был ассоциирован с венозным катетером (ВК) и в 32,1 % — со сдавлением вены опухолью. В 57,1 % случаев ВТ развивался в течение 6 нед от начала лечения. Генетическая предрасположенность к ВТ (мутации FV Leiden/FII G20210A) была выявлена в 3 (10,7 %) случаях. Рецидив ВТ до окончания лечения наступил у 14 % больных. У пациентов с НХЛ независимыми факторами риска развития ВТ были возраст старше 13 лет (ОШ 2,5 [ДИ 1,1–6,0], $p < 0,05$) и морфология лимфобластной лимфомы (ЛЛ) (ОШ 5,5 [ДИ 2,3–13,6], $p < 0,01$). При ЛХ все случаи ВТ были выявлены у пациентов старше 15 лет. При однофакторном анализе единственным статистически значимым фактором риска была большая медиастинальная опухоль (bulky disease) (ОШ 7,0 [ДИ 1,2–42,3], $p < 0,05$). Факт развития ВТ не влиял на ОВ пациентов с НХЛ (ОВ с ВТ — $73,7 \pm 9,2$ % ($n = 23$), без ВТ — $83,4 \pm 9,2$ % ($n = 206$), $p > 0,05$), однако ухудшал прогноз пациентов с ЛХ (ОВ с ВТ — $60,0 \pm 21,9$ % ($n = 5$), без ВТ — $94,8 \pm 1,5$ % ($n = 279$), $p < 0,001$). Группу высокого тромбогенного риска составили пациенты с ЛХ старше 15 лет с bulky disease (38/284; 13,4 %) со значимо более низким показателем ОВ $78,8 \pm 8,3$ %, $p < 0,001$.

Заключение. Кумулятивная частота ВТ при НХЛ выше, чем при ЛХ. Возраст старше 13 лет и диагноз ЛЛ являются независимыми факторами риска развития ВТ при НХЛ. Возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами риска ВТ при ЛХ. Развитие ВТ при ЛХ ухудшает прогноз. Целесообразна отсроченная постановка центрального ВК в бассейне верхней полой вены первичным пациентам с большой медиастинальной массой. У пациентов группы высокого тромбогенного риска оправдано применение антикоагулянтов в профилактических дозах.

Ключевые слова: венозный тромбоз, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, дети, подростки, молодые взрослые

Для цитирования: Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. Онкогематология 2018;13(2):9–20

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-9-20

Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value

A.S. Fedorova, V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, A.F. Markovets, I.V. Begun, E.V. Dmitriev

Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., 223053 Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus

Objective. To define the epidemiology of venous thrombosis (VT) in children, adolescents and young adults with lymphomas, to identify the thrombotic risk factors and VT's prognostic value.

Materials and methods. We reviewed the medical records of 513 lymphoma patients (284 with Hodgkin's lymphoma (HL) and 229 with non-Hodgkin lymphoma (NHL)) aged from 0,6 to 26 years (median — 14 years), diagnosed with lymphomas in 2005–2017. Risk thrombotic factors were assessed using binary Cox regression in univariate and multivariate models with calculation of the odds ratio (OR) with 95 % CIs.

Results. Twenty-eight of 513 patients (5.5 %, 95 % CI, 4.5–6.5 %) were diagnosed as having VT with a total of 32 thrombotic events. The incidence of VT in NHL patients (23/229, 10.5 %, 95 % CI, 8.5–12.5 %) was higher than in HL patients (5/284, 1.8 %, 95 % CI, 1.0–2.6 %, $p < 0.0001$). VT was associated with venous catheterization (VC) in 53.6 % and with local compressive effect in 32.1 % cases. VT occurred during the first 6 weeks after lymphoma diagnosis in 57.1 % patients. Genetic predisposition to thrombosis (FV Leiden

u FII G20210A mutations) was revealed in 3 (10.7 %) patients. The recurrence rate of VT was 14.3 %. Age older than 13 years (OR 2.5, 95 % CI, 1.1–6.0, $p < 0.05$) and lymphoblastic lymphoma (LL) subtype (OR 5.5, 95 % CI; 2.3–13.6, $p < 0.01$) independently associated with the occurrence of VT in NHL patients. In HL group all cases of VT were detected in patients older than 15 years. The only risk factor predisposing patients with HL to VT was significant mediastinal lymphadenopathy (bulky disease) (OR 7.0, 95 %; 1.2–42.3, $p < 0.05$). The presence of VT did not influence OS of NHL patients (73.7 %, SE 9.2 % ($n = 23$) versus 83.4 %, SE 9.2 % ($n = 206$), $p > 0.05$), but had a negative impact on the OS of HL patients (60.0 %, SE 21.9 % ($n = 5$) versus 94.8 %, SE 1.5 % ($n = 279$), $p < 0.001$). HL patients older than 15 years with bulky disease (38/284, 13.4 %), had a high thrombotic risk with lower OS of 78.8 ± 8.3 %, $p < 0.001$.

Conclusion. Cumulative incidence of VT in NHL patients was higher than in HL patients. Age older than 13 years and LL were independent thrombotic risk factors for NHL patients. Age older than 15 years and bulky disease increased risk of VT in HL patients. VT occurrence decreased OS of young HL patients. It may be necessary to delay the central VC of vena cava superior in children with massive mediastinal tumor. Prophylactic anticoagulation for high thrombotic risk patients might be warranted.

Key words: venous thrombosis, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, children, adolescents, young adults

For citation: Fedorova A.S., Dmitriev V.V., Lipay N.V. et al. Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):9–20

Введение

Венозный тромбоз (ВТ) — одно из наиболее распространенных осложнений злокачественных новообразований или их лечения, а тромбоземболия — 2-я после прогрессирования опухоли причина смерти у взрослых онкологических пациентов [1–3]. Распространенность ВТ в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случаев на 10 000 детей в год (т. е. 0,0007–0,0014 %), в то время как у детей с онкологическими заболеваниями этот показатель в 10 000 раз выше и составляет от 7 до 10 % [4–6]. Многоцентровые исследования чаще сосредоточены на изучении особенностей и условий возникновения тромботических осложнений у взрослых и детей с лейкемией. Меньшее внимание уделено данной проблематике при других видах онкопатологии, в частности при лимфомах. По данным различных авторов, ВТ осложняет лечение пациентов с лимфомами детского, подросткового и юношеского возраста в 4,8–12,0 % случаев приблизительно с равной частотой при неходжкинских лимфомах (НХЛ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ) [7–9]. Данные о связи ВТ с морфологической характеристикой лимфом у педиатрических пациентов, их локализацией и распространенностью в публикациях не приведены.

Целью данного исследования является определение частоты, факторов риска и прогностического значения развития ВТ у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами.

Материалы и методы

За 13-летний период (2005–2017) 515 пациентов больных лимфомами получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Двое больных НХЛ, умерших в течение 1-й недели лечения, были исключены из исследования. Анализируемую группу составили 513 пациентов, из них 266 детей 0–14 лет (медиана — 9,7 лет), 199 подростков 15–17 лет

(медиана — 16,7 лет), и 48 молодых взрослых пациентов 18–25 лет (медиана — 19,2 года). У 284 (55,4 %) пациентов была ЛХ, у 229 (44,6 %) — НХЛ. Программное лечение получили 493 (96,1 %) пациента по принятым на момент диагностики ЛХ/НХЛ протоколам (DAL-90/95, GPOH-HD 2003, BEACOPPesc, NHL-BFM-95, В-НХЛ 2004М/2010М, ALCL 99, DA-EP-ОСН-R). Непротокольными по разным причинам были 20 (3,9 %) пациентов. В полном объеме лечение получили 474 (92,4 %) пациента.

Диагноз ЛХ/НХЛ был установлен на основании критериев, определенных в классификации лимфопролиферативных заболеваний Всемирной организации здравоохранения [10]. Стадирование ЛХ проводили по классификации Ann Arbor, НХЛ — по S. Murphy [11, 12]. При оценке медиастинальной опухоли в случае превышения кардиоторакального коэффициента более 1/3 или максимального поперечного размера более 10 см на полученных по результатам компьютерной томографии сканах опухоль расценивали как bulky disease [13].

Наличие ВТ верифицировали при первом появлении клинических признаков путем проведения ультразвукового диагностического исследования. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq500, Logiq9 (GEMS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование верхней и нижней полых вен и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, югулярных вен.

Определение показателей свертывания крови проводили на коагулометре ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Скрининг на наличие антикардиолипидных антител и/или антител к β_2 -гликопротеину I (IgG, IgM) проводили с помощью оборудования Cobas e411 и диагностических наборов производства Roche

Diagnostics. Для выявления предрасполагающих к тромбозам наследственных мутаций G1691A в гене фактора свертывания V (FV Leiden) и G20210A в гене протромбина использовали полимеразную цепную реакцию.

Статистический анализ данных выполнен при помощи программ Statistica (версия 10.0) и Prisma GraphPad (версия 3.0). Взаимосвязь между изменением значений анализируемых признаков оценивали по коэффициенту ранговой корреляции (R) Спирмена. Факторы риска определяли методом бинарной регрессии Кокса в однофакторной и многофакторной моделях с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ проведен для значимых в однофакторном анализе и не коррелирующих друг с другом критериев. Параметры сравнивали с использованием теста Wald. Показатели вероятности общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Сравнение результатов проводили с использованием непараметрического log-rank-критерия. При оценке достоверности различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 01.03.2018 г.

Результаты исследований

Всего зарегистрировано 32 эпизода ВТ у 28 из 513 пациентов анализируемой группы ($5,5 \pm 1,0$ %), в том числе у 11 детей 0–14 лет ($4,1 \pm 1,5$ %), у 15 подростков 15–17 лет ($7,5 \pm 3,5$ %) и у 2 молодых взрослых пациентов 18–25 лет ($4,2 \pm 8,3$ %).

Характеристика пациентов с ВТ представлена в табл. 1. При НХЛ частота развития ВТ была значимо выше, чем при ЛХ ($10,5 \pm 2,0$ % против $1,8 \pm 0,8$ %, $p < 0,0001$) (рис. 1). Эпизоды ВТ в 1,8 раз чаще зарегистрированы у мальчиков, чем у девочек. Медиана возраста составила 15,8 лет (от 2,3 до 25,3 лет). ВТ преимущественно (в 60,7 % случаев) возникал у подростков и молодых взрослых, в 3/4 случаев — у пациентов с III–IV стадией заболевания. Из возможных провоцирующих ВТ фак-

Таблица 1. Характеристика 28 пациентов с венозным тромбозом

Table 1. Characteristics of 28 patients with venous thrombosis

Анализируемый признак Characteristics	Число случаев, n (%) Cases, n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	18 (64,3)
женский female	10 (35,7)
Возраст: Age:	
<15 лет <15 years	11 (39,3)
≥15 лет ≥15 years	17 (60,7)

Окончание таблицы 1

End of Table 1

Анализируемый признак Characteristics	Число случаев, n (%) Cases, n (%)
Лимфома Ходжкина Hodgkin lymphoma	5 (17,9)
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin lymphoma	23 (82,1)
Стадия: Stage:	
I–II	7 (25,0)
III–IV	21 (75,0)
Ассоциация с венозным катетером: Association with venous catheter:	
да yes	15 (53,6)
нет no	13 (46,4)
Сдавление вены опухолью: Venous compression by tumor:	
да yes	9 (32,1)
нет no	19 (67,9)
Тромбированная вена: Affected vein:	
внутренняя яремная internal jugular vein	11 (39,3)
подключичная subclavian vein	7 (25,0)
глубокие вены рук deep hands veins	4 (14,3)
нижняя полая inferior vena cava	1 (3,6)
бедренная/подвздошно-бедренная femoral/ilio-femoral vein	5 (17,9)
ССВО на момент развития ВТ: SIRS at the time of VT:	
да yes	1 (3,6)
нет no	27 (96,4)
Время развития ВТ от начала лечения, нед: Time of VT development from the start of treatment, weeks:	
<6	16 (57,1)
6–12	5 (17,9)
>12	7 (3,6)
Генетическая предрасположенность к ВТ: Genetic predisposition to VT:	
да yes	3 (10,7)
нет no	26 (92,9)
Рецидив ВТ до окончания лечения: Recurrence of VT before the end of treatment:	
да yes	4 (14,3)
нет no	24 (85,7)

Примечание. ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ВТ — венозный тромбоз.

Note. SIRS — systemic inflammatory response syndrome, VT — venous thrombosis.

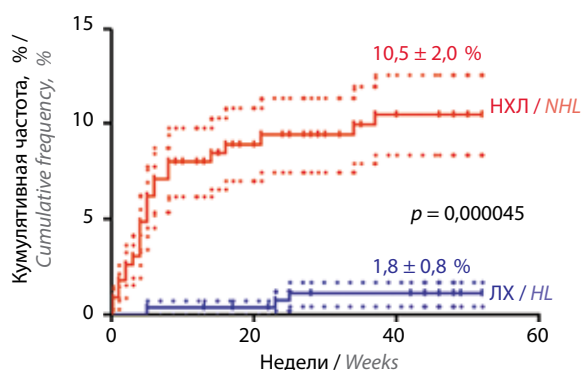


Рис. 1. Кумулятивная частота тромбозов у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой, развившихся в течение 1 года лечения заболевания. НХЛ — неходжкинские лимфомы; ЛХ — лимфома Ходжкина

Fig. 1. Cumulative incidence of thrombosis in Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphomas patients, developed during the 1st year of treatment. NHL — non-Hodgkin lymphomas, HL — Hodgkin lymphoma

торов наиболее значима ассоциация с венозным катетером (ВК), выявленная более чем в половине случаев ВТ (53,6 %). Сдавление опухолью вены, в которой случился тромбоз, было у каждого 3-го пациента (32,1 %). У подавляющего большинства пациентов не было ни проявлений синдрома системного воспалительного ответа на момент развития ВТ, ни маркеров генетической предрасположенности к тромбозам. Мутация FII G20210A была выявлена только у 2 (7,1 %) пациентов, а мутация G1691A (Leiden) — у 1 (3,6 %). Наличие волчаночного антикоагулянта было выявлено в 1 (3,6 %) случае, маркеры антифосфолипидного синдрома — в 2 (7,1 %) случаях. Ни у кого из пациентов с ВТ не было анамнестических данных семейного тромбоза. Случаи ВТ были зарегистрированы преимущественно на этапе индукционной полихимиотерапии, медиана развития ВТ — 5,5 нед от начала лечения (от 0 до 37 нед). У 12 (42,9 %) пациентов с ВК была большая опухолевая масса в средостении (bulky disease). Из них в 4 случаях пациенты поступили в клинику уже с признаками ВТ, в 1 случае тромбоз случился в день диагностики после постановки центрального ВК (ЦВК), еще в 1 случае ВТ развился в 1-й день лечения после приема преднизолона. Наиболее важным причинным фактором представляется сдавление верхней поллой вены опухолью при дополнительном провоцирующем воздействии (постановка ВК, прием глюкокортикостероидов) риск развития ВТ возрастает. В связи с этим мы рекомендуем избегать постановки ЦВК в бассейне верхней поллой вены первичным пациентам с большой медиастинальной массой до ее уменьшения на фоне полихимиотерапии и исчезновения симптомов сдавления [14]. Наиболее часто (в 18 из 28 (64,2 %) случаев) ВТ диагностировали во внутренней яремной или подключичной венах, из которых в 2/3 случаев (в 12 из 18) ВТ были ВК-ассоциированные. Случаев артериального тромбоза или тромбоза синусов твердой мозговой оболочки в ана-

лизируемой группе не было. Рецидив ВТ до окончания лечения наступил у 4 (14,3 %) пациентов без генетической предрасположенности к ВТ и с разными вероятными провоцирующими факторами, во всех случаях — в другие вены. Реканализация тромбированного сосуда была оценена ультразвуковым доплеровским исследованием у 23 больных, получавших антикоагулянтную терапию: полная реканализация наступила в 17 (73,9 %), частичная — в 6 (26,1 %) случаях.

Таким образом, в анализируемой возрастной группе пациентов ВТ зарегистрированы значительно чаще при НХЛ, чем при ЛХ. Тромбозы выявлены преимущественно у мальчиков в возрасте старше 15 лет с III–IV стадией НХЛ в первые 12 нед лечения, у пациентов без признаков системного воспалительного ответа, не имевших генетической предрасположенности к тромбообразованию. В половине случаев тромбоз был ассоциирован с ВК. При массивном поражении средостения представляется целесообразной отсроченная постановка ЦВК.

Ввиду разной частоты встречаемости ВТ, различий в биологических характеристиках лимфом и распределении пациентов по полу и возрасту, а также различных терапевтических подходов анализ факторов риска и влияния на исход проведен отдельно для пациентов с ЛХ и с НХЛ.

Клиническая характеристика 229 пациентов с НХЛ в разных возрастных группах и распределение 23 случаев тромбозов представлены в табл. 2. Медиана возраста всех пациентов с НХЛ составила 10,9 лет (от 0,6 до 25,7 лет), пациентов с ВТ — 15,5 лет (от 2,3 до 25,3 лет). Преобладали мальчики в соотношении 3:1. ВТ у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых регистрировали чаще, чем у детей (16,2 % против 7,1 %), а также чаще у пациентов с распространенными стадиями, чем с локальными (10,5 и 5,3 % соответственно). Почти 70 % всех случаев ВТ выявлены при лимфобластной лимфоме (ЛЛ) и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМ-ВККЛ), во время как при лимфоме Беркитта (ЛБ) ВТ регистрировали реже (у 2,8 % пролеченных больных), а у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) не было выявлено ни одного тромботического осложнения. В зависимости от локализации ВТ регистрировали преимущественно у пациентов с первичной медиастинальной локализацией и редко — с абдоминальной (22,0 и 1,4 % соответственно). У пациентов с bulky disease, которая предполагает сдавление верхней поллой вены, а также у пациентов, получавших L-аспарагиназу, ВТ был зарегистрирован в каждом 4-м случае.

Результаты однофакторного анализа оценки клинических факторов риска развития ВТ у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ представлены в табл. 3. При оценке влияния возрастного фактора сравнивали группы детей (старше/младше) от 11 лет (медиана анализируемой группы) до 16 лет (медиана

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов разных возрастных групп с неходжкинскими лимфомами и частота тромбозов

Table 2. Clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in different age groups patients and thrombosis frequency

Исследуемый параметр Characteristics	Дети 0–14 лет Children 0–14 years		Подростки 15–17 лет Adolescents 15–17 years		Пациенты >18 лет Patients ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациен- тов, n Patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациен- тов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациен- тов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациен- тов, n treated treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)
Общее число Total	155	11 (7,1)	48	10 (20,8)	26	2 (10,5)	229	23 (10,0)
Пол: Gender:								
мужской male	119	7 (5,9)	34	7 (20,6)	19	2 (15,4)	172	16 (9,3)
женский female	36	4 (11,1)	14	3 (21,4)	7	0	57	7 (12,3)
Стадия: Stage:								
I–II	29	1 (3,4)	5	1 (20,0)	4	1 (33,3)	38	3 (5,3)
III–IV	126	10 (7,9)	43	9 (20,9)	22	1 (6,25)	191	20 (10,5)
Морфологический вариант: Histologic subtype								
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	88	2 (2,3)	12	1 (8,3)	8	0	108	3 (2,8)
Т-лимфобластная T-lymphoblastic	22	4 (18,2)	8	4 (50,0)	6	1 (20,0)	36	9 (25,0)
В-лимфобластная B-lymphoblastic	13	3 (23,1)	1	0	2	1 (50,0)	16	4 (25,0)
анапластическая крупноклеточная anaplastic large cell	18	2 (11,1)	11	1 (9,1)	4	0	33	3 (9,1)
диффузная В-круп- ноклеточная diffuse large B-cell	10	0	4	0	1	0	15	0
первичная медиастин- альная В-крупно- клеточная primary mediastinal B-large cell	2	0	9	3 (33,3)	3	0	14	3 (21,4)
периферическая Т-клеточная peripheral T-cell	2	0	1	1	2	0	5	1 (20,0)
другой other	0	0	2	0	0	0	2	0
Первичная локализа- ция: Primary localization:								
периферические лимфоузлы peripheral lymph nodes	34	3 (8,8)	8	2 (25,0)	3	1 (33,3)	45	6 (13,3)
голова/шея head/neck	20	2 (10,0)	2	0	3	0	25	2 (8,0)
средостение mediastinum	24	4 (16,7)	19	7 (36,8)	7	0	50	11 (22,0)
абдоминальная abdominal	55	1 (1,8)	11	0	8	0	74	1 (1,4)
другая other	16	1 (6,3)	6	1 (16,7)	4	1 (33,3)	26	3 (11,5)
невозможно установить not determined	6	0	2	0	1	0	9	0

Исследуемый параметр Characteristics	Дети 0–14 лет Children 0–14 years		Подростки 15–17 лет Adolescents 15–17 years		Пациенты >18 лет Patients ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациен- тов, <i>n</i> Patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациен- тов, <i>n</i> patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациен- тов, <i>n</i> patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациен- тов, <i>n</i> treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)
Bulky disease: есть yes нет no	14 141	3 (21,4) 8 (5,7)	15 33	6 (40,0) 4 (12,1)	6 20	0 2 (10,0)	35 194	9 (25,7) 14 (7,2)
L-аспарагиназа в протоколе лечения: L-asparaginase in treatment protocol: да yes нет no	38 117	8 (21,1) 3 (2,6)	9 39	4 (44,4) 6 (15,4)	8 18	2 (25,0) 0	55 174	14 (25,5) 9 (5,2)

пациентов с ВТ), с оценкой ОШ для каждого последующего года в заданном интервале. В результате возрастной порог ≥ 13 лет был наиболее значимым ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Кроме возраста, статистически значимыми факторами риска развития ВТ были ЛЛ ($p < 0,001$), медиастинальная первичная локализация ($p < 0,01$), bulky disease ($p < 0,001$) и введение L-аспарагиназы до ВТ ($p < 0,0001$). Морфологический вариант ЛБ, а также часто коррелирующая с ней абдоминальная локализация опухоли были ассоциированы с низким риском возникновения тромботических осложнений ($p < 0,01$).

Терапия аспарагиназой предшествовала тромбозу у 14 пациентов, 11 из которых получали L-аспарагиназу *Escherichia coli* (Medac) в дозе 5000 ЕД/м², 2 — L-аспарагиназу *Escherichia coli* (Medac) в дозе 10 000 ЕД/м², 1 — ПЭГ-аспарагиназу в дозе 2500 ЕД/м². Ранее мы подтвердили, что среди детей, подростков и молодых взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) L-аспарагиназа *Escherichia coli* (Medac) в разовой дозе 5000 или 10 000 ЕД/м² представляет меньший риск развития ВТ, чем L-аспарагиназа в дозе 25 000 ЕД/м² [15]. Кумулятивная частота ВТ у пациентов с ОЛЛ старше 15 лет при использовании аспарагиназы в дозе 5000 ЕД/м² составила 10,0 %, в дозе 10 000 ЕД/м² — 12,4 %, в дозе 25 000 ЕД/м² — 33,4 % (по не опубликованным нами данным). Провести такой анализ в когорте пациентов с лимфомой не представляется возможным из-за отсутствия численно сопоставимых групп сравнения. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между фактом применения L-аспарагиназы перед развитием тромбоза и наличием bulky disease ($R = 0,358$; $p = 0,005$),

медиастинальной локализацией опухоли ($R = 0,469$; $p = 0,001$), Т-клеточным вариантом ЛЛ ($R = 0,768$; $p = 0,001$), а также тесная обратная связь ($R = -0,825$; $p = 0,001$) с морфологически неблагоприятным вариантом новообразования (объединенные в 1 фактор 3 нозологические формы с высокой частотой развития ВТ (ПМВККЛ, Т/В-ЛЛ). В связи с данным обстоятельством перечисленные признаки не были включены в многофакторный анализ. В результате независимыми факторами риска развития ВТ на лечении у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ были признаны возраст ≥ 13 лет (ОШ 2,52 [ДИ 1,06–6,01], $p = 0,04$) и вариант ЛЛ (ОШ 5,52 [ДИ 2,27–136,01], $p = 0,006$) (табл. 4). Следует отметить, что наличие выявленных нами независимых факторов риска не исключает тромбогенного эффекта, связанного с применением L-аспарагиназы.

Факт развития ВТ значимо не влиял на отдаленный прогноз пациентов с НХЛ. Так, показатель 10-летней вероятной ОВ для 206 пациентов без тромбозов и 23 пациентов с ВТ составил соответственно $83,4 \pm 2,7$ % и $73,7 \pm 9,2$ % ($p > 0,05$), а показатель БСВ — соответственно $79,1 \pm 2,9$ % и $64,9 \pm 10,0$ % ($p > 0,05$).

В группе наибольшего тромбогенного риска (пациенты с ЛЛ ≥ 13 лет), которая составила 10,5 % (24/229) всех случаев НХЛ, ВТ развился у 37,5 % (9/24) больных. Показатели ОВ и БСВ в этой когорте составили соответственно $73,7 \pm 9,3$ % и $68,0 \pm 10,2$ %, что ниже (но не статистически значимо), чем у пациентов с 1 независимым тромбогенным фактором аналогичной возрастной группы с другими вариантами НХЛ ($n = 73$, ОВ — $81,6 \pm 4,6$ %, БСВ — $77,0 \pm 5,1$ %) или у пациентов с ЛЛ более младшего возраста ($n = 28$, ОВ — $81,8 \pm$

Таблица 3. Факторы риска развития венозного тромбоза у пациентов с неходжкинскими лимфомами, однофакторный анализ

Table 3. Risk factors for venous thrombosis in non-Hodgkin lymphomas patients, univariate analysis

Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст ≥13 лет Age ≥13 years	2,75	1,16–6,48	0,02
Женский пол Female gender	1,37	0,53–3,51	0,61
Стадия заболевания III–IV III–IV stage	1,60	0,48–5,38	0,45
Морфологический вариант: Morphological variant:			
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	0,15	0,04–0,51	0,002
Т-лимфобластная T-lymphoblastic	3,91	1,69–9,05	0,001
В-лимфобластная B-lymphoblastic	2,86	0,97–8,40	0,06
анапластическая anaplastic large cell	0,84	0,25–2,81	0,77
первичная primary	2,67	0,79–8,98	0,11
медиастинальная mediastinal			
В-крупноклеточная B-large cell			
периферическая peripheral T-cell	2,30	0,25–21,46	0,41
Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	5,57	2,27–13,62	0,0002
Первичная локализация: Primary localization:			
периферические лимфоузлы peripheral lymph nodes	1,51	0,56–4,08	0,41
голова/шея head/neck	0,77	0,18–3,28	0,72
средостение mediastinal	3,76	1,66–8,54	0,002
абдоминальная abdominal	0,08	0,01–0,63	0,002
Вовлечение органов средостения Mediastinum involvement	2,18	0,96–4,94	0,06
Bulky disease	4,19	1,81–9,70	0,0008
Наличие L-аспарагиназы L-asparaginase	5,41	2,34–12,5	0,00008

7,4 %, БСВ – $77,7 \pm 8,1$ %). С учетом высокой частоты тромбозов (37,5 %) пациентам с ЛЛ в возрасте старше 13 лет, по нашему мнению, показана профилактика

Таблица 4. Факторы риска развития ВТ у пациентов с НХЛ, многофакторная бинарная логистическая регрессия (p модели 0,0002)

Table 4. Risk factors for venous thrombosis in non-Hodgkin lymphomas patients, multifactorial binary logistic regression (p of model 0.0002)

Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст ≥13 лет Age ≥13 years	2,52	1,06–6,01	0,04
Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	5,52	2,27–136,0	0,006
Локализация в средостении Mediastinal localization	1,56	0,59–4,10	0,37

тромбозов с момента диагностики заболевания. Профилактика должна предусматривать применение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе с учетом степени гипокоагуляции и тромбоцитопении.

Таким образом, при НХЛ возраст пациентов старше 13 лет и морфологический вариант ЛЛ являются независимыми факторами риска развития ВТ. Тромботические осложнения не ухудшают прогноз пациентов с НХЛ в анализируемой возрастной группе. Ввиду высокой частоты развития ВТ пациентам группы наибольшего тромботического риска может быть рекомендовано назначение антикоагулянтов в профилактической дозе.

Клиническая характеристика 284 пациентов с ЛХ разных возрастных групп, с ВТ и без него, представлена в табл. 5. Медиана возраста пациентов с ЛХ составила 15,8 лет (от 2,7 до 22,0 лет). Несколько больше было девочек (соотношение М:Ж = 0,9:1). Тромбоз возник у 5 пациентов подросткового возраста (от 15,3 до 17,9 лет, медиана – 17,2 года), 4 из которых – девочки. Также у 4 из 5 пациентов с ВТ была II стадия, вариант нодулярного склероза. Во всех 5 случаях лимфома локализовалась в средостении, в том числе в 3 случаях – массивное поражение (bulky disease). Все 5 пациентов с ВТ получили комбинированное химиолучевое лечение по модифицированному протоколу DAL-HD 95, у 2 из них ВТ развился на фоне лечения раннего рецидива заболевания по протоколу GPOH-HD 2003. В 3 случаях ВТ были ВК-ассоциированные.

Результаты регрессионного анализа факторов риска развития ВТ у пациентов с ЛХ представлены в табл. 6. Поскольку все 5 случаев ВТ были выявлены у пациентов старше 15 лет с поражением средостения, расчет показателя ОШ для этих признаков некорректен, а статистически значимых различий в связи с малочисленностью группы ВТ не получено. Единственным статистически значимым фактором риска

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов разных возрастных групп с лимфомой Ходжкина и частота тромбозов

Table 5. Clinical characteristics of Hodgkin lymphoma patients in different age groups and thrombosis frequency

Исследуемый параметр Characteristics	0–14 лет 0–14 years		15–17 лет 15–17 years		≥18 лет ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)
Общее число Total	111	0	151	5 (3,3)	22	0	284	5 (1,8)
Пол: Gender:								
мужской male	52	0	73	1 (1,4)	8	0	133	1 (0,8)
женский female	59	0	78	4 (5,1)	14	0	151	4 (2,6)
Стадия: Stage:								
I–II	65	0	93	4 (4,3)	13	0	171	4 (2,3)
III–IV	46	0	58	1 (1,7)	9	0	113	1 (0,9)
Морфологический вариант: Histologic subtype:								
нодулярная с лимфоидным преобладанием nodular with lymphoid predominance	0	0	2	0	0	0	2	0
классическая: классическая: classical: classical:								
нодулярный склероз nodular sclerosis	73	0	131	4 (3,1)	18	0	222	4 (1,8)
лимфоидное преобладание lymphoid predominance	3	0	1	0	0	0	4	0
смешанно-клеточный mixed cellularity	34	0	15	1 (6,7)	4	0	53	1 (1,9)
лимфоидное истощение lymphoid depletion	1	0	2	0	0	0	3	0
Поражение средостения: Mediastinal involvement:								
есть yes	76	0	139	5 (3,6)	21	0	236	5 (2,1)
нет no	35	0	12	0	1	0	48	0
Bulky disease:								
есть yes	20	0	35	3 (8,6)	3	0	58	3 (5,2)
нет no	91	0	116	2 (1,7)	19	0	226	2 (0,9)

Таблица 6. Факторы риска развития венозного тромбоза у пациентов с лимфомой Ходжкина, однофакторный анализ

Table 6. Risk factors for venous thrombosis in Hodgkin lymphoma patients, univariate analysis

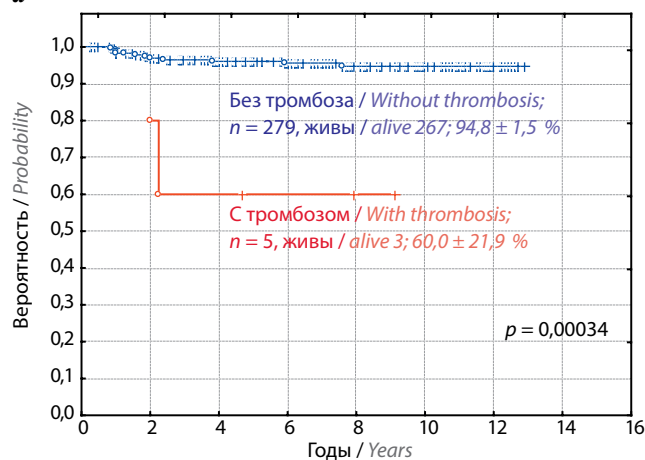
Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст ≥15 лет Age ≥15 years	0	0	0,16
Женский пол Female gender	3,63	0,41–32,48	0,25
Стадия заболевания III–IV III–IV stage	0,37	0,04–3,34	0,38
Морфологический вариант: Histologic subtype:			
нодулярный склероз nodular sclerosis	1,13	0,13–10,14	0,91
смешанно-клеточный mixed cellularity	1,07	0,12–9,61	0,95
Поражение средостения Mediastinal involvement	0	0	0,59
Bulky disease	7,02	1,17–42,32	0,03

развития тромбоза оказалось bulky disease (ОШ 7,02 [ДИ 1,17–42,32], $p = 0,03$).

В отличие от НХЛ, развитие ВТ у пациентов с ЛХ ухудшало исход заболевания. Показатель 10-летней вероятной ОВ для 279 пациентов без тромбозов составил $94,8 \pm 1,5$ %, для 5 пациентов с ВТ — $60,0 \pm 21,9$ % ($p < 0,001$), а показатель БСВ — соответственно $88,0 \pm 2,0$ % и $40,0 \pm 21,9$ % ($p < 0,001$) (рис. 2а). Из 5 пациентов с ВТ у 2 впоследствии наступило прогрессирование заболевания (оба умерли), у 1 — рецидив. С учетом проведенного анализа случаев ВТ у пациентов с ЛХ группу высокого риска развития тромботических осложнений составляют больные старше 15 лет с bulky disease (в нашем исследовании это 38/284 (13,4 %) пациентов), у которых сочетаются как минимум 3 возможных причинных тромбогенных фактора: сдавление вены опухолью, лечение глюкокортикостероидами и пубертатный возраст. Показатель ОВ для 38 больных старше 15 лет с bulky disease составил $78,8 \pm 8,3$ %, что значительно ниже, чем ОВ пациентов той же возрастной группы без выраженной медиастинальной лимфаденопатии ($n = 134$; $97,4 \pm 1,5$ %; $p < 0,001$) (рис. 2б).

Таким образом, возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами высокого риска развития ВТ

а



б

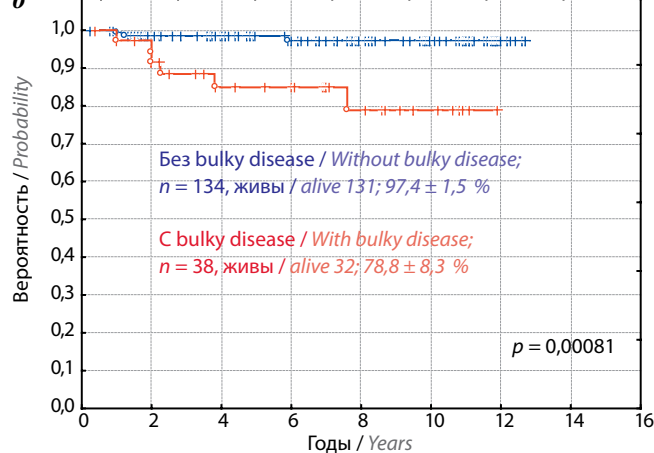


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина: а — все пациенты с тромбозом и без тромбоза; б — пациенты старше 15 лет с большой медиастинальной массой (bulky disease)

Fig. 2. Overall survival of Hodgkin lymphoma patients: а — all patients with and without thrombosis; б — patients ≥15 years with a large mediastinal mass (bulky disease)

у пациентов с ЛХ. Развитие ВТ при ЛХ ухудшает прогноз, в связи с чем представляется целесообразным проведение профилактики ВТ пациентам группы высокого тромбогенного риска.

Обсуждение

Тромбоз является серьезным осложнением у онкологических пациентов, которое требует длительного лечения, ухудшает качество жизни и может влиять на исход. В связи с этим исследования по сочетанному влиянию тромбогенных факторов при заболеваниях с наибольшим риском тромботических осложнений (лейкозы и лимфомы) актуальны и направлены на определение показаний к проведению антитромботической профилактики, а также ее объема и продолжительности. Проведенное нами одноцентровое ретроспективное исследование по анализу 513 пациентов относится к наиболее крупным и детальным из ныне опубликованных. Выявленная нами кумулятивная частота тромбозов 5,5 % соответствует минимальному уровню (от 4,8 до 12,0 %) при лимфомах у детей [6, 8, 9].

Это может быть связано с более частым использованием ЦВК в бассейне верхней полой вены в западных клиниках. Так, в работе U. H. Athale, показавшего самую высокую частоту тромбозов (у 9 из 75 больных — 12,0 %), всем педиатрическим пациентам с лимфомами до начала лечения был поставлен ЦВК (Port-a-Cath/Broviac/Hickman) в подключичную вену. Катетер-ассоциированными, по мнению авторов, были 69 % всех тромботических эпизодов [9]. Нами не проведен анализ катетеризации вен у пациентов без тромбоза, но постановку ЦВК в нашей клинике не проводят всем пациентам с лимфомами, особенно с ЛХ. После 2012 г., когда были получены результаты нашего 1-го исследования, постановка ЦВК в подключичную вену при выраженной медиастиальной лимфаденопатии пациентам не проводили [14].

Частота тромбозов у взрослых с лимфомами практически не отличается от таковой у детей и составляет от 3,6 до 17,1 % [17–23]. У взрослых пациентов была показана более высокая частота тромбозов при НХЛ, особенно высокой степени злокачественности (при ДВККЛ от 7,4 до 12,8 %, при НХЛ центральной нервной системы — до 59,5 %, при ПМВККЛ — до 35,7 %) по сравнению с ЛХ (от 3,2 до 6,7 %) [19, 21–25]. У детей согласно проведенному исследованию на небольшой группе больных (с ЛХ — 52 пациента, с НХЛ — 23) частота тромбозов при ЛХ и НХЛ была примерно одинаковая (11,5 и 13,0 % соответственно) [9]. Нами впервые показана значимая разница в кумулятивной частоте тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ и с ЛХ (при НХЛ — 10,5 %, при ЛХ — 1,8 %; $p < 0,0001$). Эту разницу в сравнении с цитируемой публикацией можно также объяснить более редким использованием ЦВК, регистрацией только симптоматических ВТ и большей численностью анализируемой группы (с ЛХ — 284 пациента, с НХЛ — 229).

Факторы риска развития тромбозов у взрослых и детей с лимфомами несколько различаются. У взрослых это НХЛ высокой степени злокачественности, III–IV стадия, возраст старше 60 лет, локализация в ЦНС или в средостении, сдавление сосуда опухолью, а также хроническая сопутствующая патология и предшествующие эпизоды тромбозов [17–20, 23–25]. Риск развития ВТ выше при опухолевой прогрессии или рецидиве. Есть данные о более высоком риске тромбоза венечных артерий у пациентов, получавших доксорубицин и лучевую терапию на область средостения при лечении ЛХ [26, 27]. Как у взрослых, так и у детей большинство тромбозов выявляют при первичной диагностике лимфомы или в первые 3 мес лечения. У детей факторами риска, подтверждаемыми каждым исследованием, являются старший возраст и медиастиальная лимфаденопатия [9, 14, 28]. Доля ВК-ассоциированных ВТ в этих публикациях составляет от 63,1 до 68,8 %. Наличие ВК вряд ли можно рассматривать как самостоятельный фактор риска, но его

дисфункция, а также сочетание с другими предрасполагающими к тромбозу факторами (сдавление вены опухолью, терапия глюкокортикостероидами/L-аспарагиназой, врожденная или приобретенная тромбофилия, гиподинамия, прогрессирование, пубертат/постпубертат) несомненно повышают тромбогенный риск. Отсроченная постановка подключичного ВК у пациентов с bulky disease, не являясь гарантом профилактики тромбоза, реально может предотвратить часть тромботических эпизодов. Все 6 случаев ВТ из нашей выборки, ЦВК-ассоциированных при сопутствующей опухолевой компрессии, были зарегистрированы до 2013 г., когда постановку ЦВК производили независимо от наличия медиастиальной массы.

Тромбофилия, как врожденная, так и приобретенная, является тромбогенным фактором риска. Из 28 проанализированных нами пациентов с ВТ генетические маркеры были выявлены только в 3 (10,7 %) случаях, маркеры антифосфолипидного синдрома/волчаночный антикоагулянт — также в 3 (10,7 %) случаях. У всех пациентов с тромбофилией были и другие провоцирующие ВТ факторы риска, в связи с чем мы не считаем целесообразным проводить скрининг на маркеры тромбофилии всем первичным пациентам с лимфомами. Скрининг на маркеры тромбофилии и антифосфолипидного синдрома показан только по факту развития тромбоза с целью определения длительности антикоагулянтной терапии.

В настоящее время показанием к проведению профилактики антикоагулянтами у взрослых с лимфомами является наличие предшествующих тромботических эпизодов [29]. Относительными показаниями, когда профилактику проводят по усмотрению клиники, являются лимфома центральной нервной системы, ПМВККЛ и тяжелое общее состояние пациента, подразумевающее вероятность длительной гиподинамии и сопутствующую хроническую патологию. Клинических рекомендаций по профилактике ВТ у детей с лимфомами нет. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациенты пубертатного/постпубертатного возраста с ЛЛ имеют максимальный риск ВТ в период диагностики и начала лечения. С учетом быстрой регрессии опухоли продолжительность антикоагулянтной профилактики у этих пациентов не будет превышать 3–4 нед. Кроме того, тромбоцитопения и химиоиндуцированная гипофибриногенемия потребуют редуцирования профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов пропорционально степени гипокоагуляции. Для достижения адекватного ответа на введение низкомолекулярного гепарина пациентам также показана коррекция АТIII, в том числе и профилактическая, при доказанном его дефиците. Также мы считаем, что вследствие худшего прогноза пациентам с ЛХ старше 15 лет с массивным поражением средостения показана профилактика антикоагулянтами до уменьшения размеров средостения. Для определения оптимального препарата, режима

и продолжительности проведения антикоагулянтной профилактики необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

У детей, подростков и молодых взрослых кумулятивная частота ВТ при НХЛ значимо выше, чем при ЛХ. Возраст старше 13 лет и вариант ЛЛ являются независимыми факторами риска развития ВТ при НХЛ.

Возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами риска тромботических осложнений у больных с ЛХ. Развитие ВТ ухудшает прогноз пациентов с ЛХ. Представляются целесообразными отсроченная постановка ЦВК в бассейне верхней полой вены первичным пациентам с большой медиастинальной массой, а также проведение профилактики ВТ пациентам группы высокого тромбогенного риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023. PMID: 20097409.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. PMID: 15701913.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121. PMID: 23908465.
- Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):441–450. DOI: 10.1016/j.clml.2014.05.003. PMID: 25018062.
- Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763–6. PMID: 10832734.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7. DOI: 10.1002/pbc.21734. PMID: 18798556.
- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8. DOI: 10.1542/peds.2009-0768. PMID: 19736261.
- O'Brien S.H., Klima J., Termuhlen A.M., Kelleher K.J. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011;159(1):133–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.005. PMID: 21353248.
- Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122(4):459–65. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.006. PMID: 18237767.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569. PMID: 26980727.
- Carbone P.P., Kaplan H.S., Hushoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860–1. PMID: 5121694.
- Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7(3):332–9. PMID: 7414342.
- Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte) study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(7):877–88.
- Липай Н.В., Фёдорова А.С., Дмитриев В.В. Тромботические осложнения у детей с неходжкинскими лимфомами. *Онкогематология* 2013;8(2):41–6. [Lipay N.V., Fedorova A.S., Dmitriev V.V. Thrombotic complications in children with non-Hodgkin lymphomas. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(2):41–6 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-41-46.
- Дмитриев В.В., Липай Н.В., Петина О.В. и др. Влияние аспарагиназы на свертывание крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017;3(3):389–98. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Petina O.V. et al. Asparaginase influence on blood coagulation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2017;3(3):389–98 (In Russ.)].
- Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017;3(3):365–75. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. et al. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2017;3(3):365–75 (In Russ.)].
- Sanfilippo K.M., Wang T.F., Gage B.F. et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Thromb Res* 2016;143(1):86–90. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.008. PMID: 27208462.
- Komrokji R.S., Uppal N.P., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):1029–33. DOI: 10.1080/10428190600560991. PMID: 16840193.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110(10):2339–46. DOI: 10.1002/cncr.23062. PMID: 17918266.
- Zhou X., Teegala S., Huen A. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med* 2010;123(10):935–41. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.021. PMID: 20920696.
- Sgarabotto D., Prandoni P., Stefani P.M. et al. Prevalence and patterns of symptomatic thromboembolism in oncohematology. *Haematologica* 1998;83(5):442–6. PMID: 9658730.
- Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;

- 115(26):5322–8.
DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624.
PMID: 20378755.
23. Park L.C., Woo S.Y., Kim S. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. *Thromb Res* 2012;130(3):e6 – e12. DOI:10.1016/j.thromres.2012.03.019. PMID: 22507288.
24. Goldschmidt N., Linetsky E., Shalom E. et al. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003;98(6):1239–42. DOI: 10.1002/cncr.11623. PMID: 12973848.
25. Lekovic D., Miljic P., Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res* 2010;126(6):477–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.08.017. PMID: 21126629.
26. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206–14. DOI: 10.1093/jnci/djk029. PMID:17284715.
27. Andersson A., Näslund U., Tavelin B., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors – retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer* 2009;124(8):1914–7. DOI: 10.1002/ijc.24147. PMID: 19165857.
28. Schönning A., Karlén J., Frisk T. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res* 2017;152(4):64–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.011. PMID: 28249199.
29. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7351. PMID: 25605844.

Вклад авторов

А.С. Фёдорова: концепция и дизайн, предоставление материалов исследования, сбор и проведение статистического анализа, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Дмитриев: выполнение гемостазиограмм, назначение антитромботической терапии, предоставление материалов исследования, сбор и проведение статистического анализа, написание статьи;
Н.В. Липай: выполнение молекулярно-биологических исследований для определения маркеров генетической предрасположенности к тромбозам, предоставление материалов исследования, написание статьи;
А.Ф. Марковец: ведение пациентов, предоставление материалов;
И.В. Бегун: выполнение ультразвукового исследования для диагностики тромбоза и в процессе динамического наблюдения, предоставление материалов исследования;
Е.В. Дмитриев: ведение пациентов, предоставление материалов исследования, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.S. Fedorova: concept and design, material provision, data collection and statistical analysis, article preparation, literature review;
V.V. Dmitriev: coagulation testing, antithrombotic therapy prescription, material provision, data collection and statistical analysis, article preparation;
N.V. Lipay: biomolecular testing for markers of genetic susceptibility to thrombosis, material provision, article preparation;
A.F. Markovets: patient care, material provision;
I.V. Begun: ultrasound examination for thrombosis diagnosis and during dynamic monitoring, material provision;
E.V. Dmitriev: patient care, material provision, literature review.

ORCID авторов

А.С. Фёдорова: <https://orcid.org/0000-0002-1559-8223>
В.В. Дмитриев: 0000-0002-2738-429X
Н.В. Липай: 0000-0002-8304-1005
А.Ф. Марковец: 0000-0001-9443-7569
И.В. Бегун: 0000-0001-6966-1892
Е.В. Дмитриев: 0000-0003-0233-7718

ORCID of authors

A.S. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-1559-8223>
V.V. Dmitriev: 0000-0002-2738-429X
N.V. Lipay: 0000-0002-8304-1005
A.F. Markovets: 0000-0001-9443-7569
I.V. Begun: 0000-0001-6966-1892
E.V. Dmitriev: 0000-0003-0233-7718

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.03.2018. **Принята к публикации:** 25.04.2018.

Article received: 30.03.2018. **Accepted for publication:** 25.04.2018.

Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных

Т.Т. Валиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Несмотря на разработку и активное использование современных высокоэффективных протоколов лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей, результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм остаются неудовлетворительными. В настоящей статье приведен мировой и собственный опыт лечения рецидивов/рефрактерных форм различных вариантов НХЛ у детей: лимфобластных лимфом из клеток-предшественников, анапластической крупноклеточной лимфомы и гетерогенной группы лимфом из зрелых В-клеток. Представлены противорецидивные схемы лечения, результаты использования неларабина, ритуксимаба, кризотиниба, брентуксимаба ведотина, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов и рефрактерных форм НХЛ. При анализе терапии рецидивов 27 больных с НХЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, показатель общей выживаемости составил $29,1 \pm 7,9$ % (медиана наблюдения $56,3 \pm 14,4$ мес). Попытки терапии первично рефрактерного течения НХЛ оказались неудачными. Собственные и литературные данные заставляют проводить дальнейший поиск терапевтических решений, направленных на повышение результатов терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, рецидивы, лечение, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. Онкогематология 2018;13(2):21–31

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31

Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas

T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncology
and Hematology Research Institute; 23 Kashirskoye Shosse, 115478 Moscow, Russia

Despite the development and active use of modern high-effective therapeutic protocols for pediatric non-Hodgkin's lymphomas (NHL), treatment results of relapses and refractory disease are unsatisfactory. In the current issue international practices and own experience in relapsed/refractory pediatric NHL are presented: lymphoblastic lymphomas, anaplastic large cell lymphoma, and heterogeneous group of mature B-cell lymphomas. Chemotherapy protocols, results of nelarabine, rituximab, crizotinib, brentuximab vedotin, stem cell transplantation use for relapsed/refractory pediatric NHL treatment are presented. In 27 relapsed NHL patients treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, overall survival was 29.1 ± 7.9 % (median follow-up 56.3 ± 14.4 months). Primary refractory NHL cases were fatal. Own and literature data make it necessary further study of new therapeutic approaches aimed at improvement of results in relapsed/refractory NHL.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, relapse, treatment, children

For citation: Valiev T.T. Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas. Onkologematologiya = Oncohematology 2018;13(2):21–31

Современные программы терапии неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей являются высокоэффективными и позволяют получить общую выживаемость и выздоровление у 98–100 % пациентов с I–II стадиями заболевания и 1–2-й группами риска, тогда как 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у больных из группы среднего и высокого риска составляет около 90 и 80 % соответственно [1]. Подобные результаты

оказались возможными благодаря принципу риска-адаптированной терапии, положенному в основу протоколов лечения НХЛ. Согласно стратификации больных на группы риска учитываются не только иммуноморфологические особенности опухоли, но и стадия заболевания, показатели биологической активности опухоли, клинические особенности (наличие/отсутствие поражения костного мозга, центральной нервной

системы (ЦНС), время наступления полного противоопухолевого эффекта) НХЛ. Тем не менее большую проблему представляют случаи рецидивов и рефрактерного течения НХЛ. По времени наступления рецидивы делятся на ранние (возникающие ранее чем через 6 мес после окончания терапии) и поздние (регистрируемые позже чем через 6 мес после окончания лечения). В зависимости от поражаемых органов при рецидиве НХЛ выделяют костномозговой, экстрамедуллярный (с поражением ЦНС, яичек, кожи и др.) и комбинированный рецидивы.

В отличие от протоколов терапии 1-й линии НХЛ программы лечения рецидивов/рефрактерных форм не разработаны. В одном из исследований, проводимом Children's Oncology Group (COG), было показано, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных с рецидивом НХЛ составляет 30 % при проведении программы терапии 2-й линии DECALL (дексаметазон, этопозид, цисплатин, цитарабин, L-аспарагиназа) [2].

Наиболее часто среди НХЛ у детей рецидивы происходят при анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ) и составляют 25–35 %. Как правило, рецидивы возникают в течение 3–6 мес после окончания терапии [3]. Несмотря на достаточно высокий процент рецидивов, последние при АККЛ характеризуются высокой химиочувствительностью. Режимы противорецидивной химиотерапии широко варьируют от монотерапии винбластином до высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с аутологичной/аллогенной трансплантацией костного мозга (ауто-/аллоТКМ) и в 30–60 % случаев позволяют получить повторные полные ремиссии. Исследование, проведенное немецкой группой BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), установило, что 5-летняя ОВ у детей после первого рецидива АККЛ составляет 57 ± 6 %, тогда как при нечувствительности АККЛ к ПХТ 1-й линии — 25 ± 11 %. В данной работе продемонстрировано отрицательное прогностическое влияние экспрессии CD3 на опухолевых клетках. Так, ОВ больных с CD3-позитивным вариантом АККЛ была 18 ± 12 %, тогда как при CD3-негативном — 72 ± 9 % ($p < 0,001$) [4].

В ряде случаев удается получить 2-ю полную ремиссию после терапии 1-й линии. Описан хороший эффект при лечении рецидивов по программе ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Во французском исследовании под руководством L. Brugieres показана возможность получения 2-й и последующих ремиссий на монотерапии винбластином с последующей ТГСК. Данный подход позволил получить 5-летнюю 65% ОВ [5]. Эффективность монотерапии винбластином при резистентности рецидива АККЛ к ПХТ убедительно продемонстрирована в работе R. Garner et al. [6].

Число работ, посвященных вопросам терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ), весьма незначительно. Практически

отсутствуют данные о способах получения 2-й и последующих ремиссий в зависимости от иммуноморфологического варианта В-НХЛ. Согласно данным A. Reiter, которые он представил на IV Международном симпозиуме по лечению НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых (Нью-Йорк, 2012 г.), эффективных программ терапии рецидивов лимфомы Беркитта (ЛБ) до настоящего времени не разработано. Сообщается о возможности применения протокола терапии по схеме RICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), при котором частота полных ремиссий составляет 28 % [7]. Похожие результаты получены в исследовании M. Cairo et al., где 2-летняя ОВ в случаях рецидива или рефрактерного течения составила 10–31 % [8].

В связи с небольшим числом наблюдений большинство работ объединяет рецидивы и рефрактерные варианты течения В-НХЛ, и лишь в единичных исследованиях проводится дифференцированный анализ эффективности терапии при рецидивах и рефрактерных формах В-НХЛ. Так, в исследовании, выполненном японскими авторами, из 15 больных с рефрактерным к химиотерапии течением В-НХЛ все пациенты погибли. Тогда как при чувствительности рецидива к ПХТ ОВ составила 38,9 % (7 из 18 больных) [9].

Программы лечения рецидивов лимфобластных лимфом из клеток-предшественников (ЛБЛ) аналогичны применяемым при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), и 10-летняя ОВ составляет 8,7–30 % [10, 11]. С целью возможного повышения эффективности терапии в программы лечения стали включаться новые цитостатические агенты. Одним из препаратов, обладающих повышенной цитотоксической активностью в отношении Т-клеток, стал неларабин (9-β-d-арабинофуранозилгуанин), который в результате деметилирования превращается в активный метаболит [12]. Дальнейшая биотрансформация происходит с образованием Ага-ГТР, который блокирует синтез ДНК, за счет чего реализуется программа клеточной гибели. В ряде экспериментальных работ было показано, что Ага-ГТР более активно накапливается в Т-клетках, чем в В-клетках [13]. Применение неларабина при лечении рецидивов/рефрактерных форм Т-ЛБЛ позволило достичь полных ремиссий (ПР) лишь в 13 % [14].

Еще одним препаратом, относящимся к группе аналогов нуклеотидов, является клофарабин, включение которого в программы терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛБЛ/ОЛЛ проходит II фазу клинических исследований [15, 16].

При В-ЛБЛ частота рецидивов составляет примерно 20 %. В случаях позднего костномозгового рецидива вероятность ОВ составляет около 50 %, тогда как при раннем — лишь 10–20 % [16, 17]. В протоколе ROG9411 было предложено провести интенсификацию режима противорецидивной терапии путем еженедельных введений ПЕГ-аспарагиназы на этапе

индукции в дозе 2500 Ед/м², увеличения разовой дозы ифосфамида до 2800 мг/м², вводимого вместе с этопозидом (100 мг/м²) в течение 5 дней консолидации; включения ифосфамида в дозе 3400 мг/м² с этопозидом 100 мг/м² в поддерживающую терапию (5 курсов). Данный протокол позволил получить 8-летнюю БСВ 39,9 ± 6,2 %, ОВ — 41,6 ± 6,1 %. Было убедительно показано, что включение аллоТГСК не улучшает результатов терапии у больных с рецидивом В-ЛБЛ [18]. Повышение показателей ОВ при проведении аллоТГСК было отмечено только среди больных из группы высокого риска [19, 20].

Одним из методов, на которые возлагались большие надежды в терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ, является высокодозная химиотерапия с ТГСК. Но, как показал опыт применения данного метода, результаты оказались неудовлетворительными. В исследовании COG было продемонстрировано, что НХЛ при проведении высокодозной химиотерапии (циклофосфамид, этопозид, BCNU (кармустин)) с последующей аутоТГСК 3-летняя ОВ составила 34 % [21]. В работе Т. Мори было показано, что при проведении схем терапии 2-й линии и ТГСК общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных вариантах ЛБЛ составляет 10–40 % [13]. Во Франции при анализе результатов лечения В-НХЛ по протоколам LMB 89, 96, 2001 рецидивы были отмечены у 5 % больных. С целью индукции и консолидации повторной ремиссии авторы проводили аутологичную/аллогенную ТГСК, но 5-летняя ОВ составила 29,9 % [23].

Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм НХЛ при проведении аутоТГСК и аллоТГСК с режимом предтрансплантационного кондиционирования, включавшим циклофосфамид, кармустин, этопозид, оказались несколько лучше, и ОВ составила 58 % (медиана наблюдения 33 мес). Следует отметить, что результаты лечения не зависели от варианта ТГСК и были одинаковыми при алло- и аутоТГСК [24]. В другом исследовании было показано, что несмотря на одинаковые показатели ОВ при проведении аллоТГСК и аутоТГСК (36 и 39 % соответственно) частота повторных рецидивов ЛБЛ при проведении аллоТГСК существенно ниже [25–27]. Данный факт, вероятно, объясняется эффектом «трансплантат против опухоли», который реализуется в случаях аллоТГСК. Важный фактор, определяющий исход ТГСК, — чувствительность рецидива НХЛ к химиотерапии. Так, в случаях химиочувствительного рецидива ОВ составила 69 %, а при химиорезистентном течении рецидива НХЛ — 37 % [28].

Показатель 5-летней БСВ у больных с рецидивом АККЛ после аутоТГСК оказался 59 ± 8 %, ОВ — 77 ± 7 % [29]. Одним из факторов, достоверно улучшающих результат ТГСК, является наличие ПР, достигнутой к моменту ТГСК. В работе L. Giulino-Roth 10-летняя ОВ больных с рецидивом/рефрактерным течением АККЛ после ауто-/аллоТГСК составила 76,9 % [30].

При рефрактерном или рецидивном течении АККЛ после терапии по программе В-NHL-BFM 90/95 W. Woessmann et al. проводили аллоТКМ. Режим кондиционирования включал тотальное облучение тела. В данном исследовании не было отмечено прогностически значимого влияния числа рецидивов в анамнезе, а также результата трансплантации вне ремиссии АККЛ. У 10 % детей после аллоТКМ возник инкурабельный рецидив. В связи с высокой токсичностью умерли 13 % пациентов. БСВ в течение 3 лет после аллоТКМ составила 75,1 %, ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) — 61 ± 12 и 51 ± 12 % соответственно [13, 29]. Следовательно, несмотря на то, что рецидивы АККЛ высоко чувствительны к ПХТ, у 40 % детей возникают рецидивы и после достижения 2-й ПР.

Возможными схемами ПХТ 2-й линии при АККЛ являются COPAD, CV (В) А (CCNU (ломустин), винбластин, цитарабин с/без блеомицина), а также высокодозная ПХТ с последующей ТКМ. Применение данных программ позволяет достичь 2-й ПР у 88 % больных. ОВ и БРВ в течение 3 лет составила 69 % (53–82 %) и 44 % (29–61 %) соответственно. При оценке влияния ТКМ на конечные результаты терапии было установлено, что ТКМ не сильно превосходит эффект программной ПХТ. Интересно заметить, что при рецидиве после ТКМ возможно получение ремиссий на курсах, включающих еженедельное введение винбластина [14]. Факторами, определяющими высокий риск неудачи терапии являются поражение внутренних органов, вовлечение средостения и уровень ЛДГ более 800 ЕД/л.

Большие надежды в терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ возлагаются на таргетные препараты. В настоящее время синтезированы различные моноклональные антитела к опухолевым белкам и кластерам дифференцировки: CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD52. Лекарственные препараты, созданные на их основе, проходят II фазу клинических исследований в детской практике [15–17]. Брентуксимаб ведотин (моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е) эффективен в лечении рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. В клиническом исследовании фазы II общее число ответов на лечение составило 86 % (57 % полных и 29 % частичных) среди побочных эффектов — миелосупрессия и периферическая нейропатия. Частота нейтропении составила 21 %, глубокая тромбоцитопения была отмечена в 14 % случаев, периферическая нейропатия — в 12 % [15]. В настоящее время проводится I фаза клинического исследования, направленного на использование брентуксимаба ведотина в лечении рецидивов/рефрактерных форм лимфомы Ходжкина и системной АККЛ [31].

В литературе приводится уникальное наблюдение непрерывного рецидивирующего течения системной АККЛ у ребенка 3 лет. Его лечение проводилось

по стандартной схеме ПХТ, лечение 1-го рецидива — с проведением аутоТГСК, 2-го — аллоТГСК. Но даже после аллоТГСК у ребенка вновь развился рецидив, терапия которого проводилась брентуксимабом ведотином в монорежиме (в дозе 1 мг/кг) в течение 6 мес. Брентуксимаб ведотин позволил получить полную регрессию опухолевых очагов и 3-ю ПР АККЛ [32]. В другом наблюдении представлена возможность проведения длительной монотерапии брентуксимабом ведотином при лечении 2-го рецидива АККЛ, развившегося после аутоТКМ [18].

Помимо CD30, на клетках АККЛ у детей более чем в 80 % случаев экспрессируется ALK, которая стала мишенью для действия таргетного препарата, блокирующего киназу анапластической лимфомы, — кризотиниба. Данный препарат оказался весьма эффективным в лечении рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. Так, частота общих ответов на монотерапию кризотинибом составила 90,9 %. Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет составила 63,7 %, ОВ — 72,7 % [19]. В работе Y.P. Mosse было показано, что при использовании кризотиниба в дозе 165 мг/м² у больных с рецидивом АККЛ ALK+ частота ПР составила 83 % [33]. Предложены схемы лечения, включающие кризотиниб и винбластин для лечения рецидивов АККЛ у детей [34]. С учетом одновременной экспрессии CD30 и ALK при АККЛ стало возможным применение брентуксимаба ведотина и кризотиниба в терапии рецидивов АККЛ [35].

Применение ритуксимаба (анти-CD 20 моноклонального антитела) в сочетании с интенсивной ПХТ в ряде случаев позволяет получить повторные ПР у больных с рецидивом/рефрактерным течением ЛБ, но исследования основаны на описании единичных случаев (3 больных) с небольшим периодом наблюдения [20]. В случаях нечувствительного к ПХТ рецидива В-НХЛ ритуксимаб не позволяет достичь повторную ПР и заболевание прогрессирует [36].

В некоторых работах показан положительный эффект применения мноклональных антител (ритуксимаба) и интерлейкина-2 в режиме поддерживающей терапии после проведенной аутоТКМ по поводу рецидива В-НХЛ [22].

Тем не менее развитие резистентности к ритуксимабу заставляет искать новые методы воздействия на опухоль, одним из которых стал радиоиммуноконъюгат ⁹⁰итрий ибритумаб тиуксетан, изучение токсичности и переносимости которого в сочетании с ритуксимабом и ПХТ было начато COG. Предварительные данные демонстрируют приемлемый профиль токсичности и хорошую переносимость программы терапии [24].

Еще одной мишенью для таргетного воздействия стал протеасомный комплекс в опухолевой клетке. Функции протеасомы заключаются в убиквитин-зависимой деградации белков, участвующих в процессах ангиогенеза, апоптоза, пролиферации, регуляции

клеточного цикла [37]. Ингибитор протеасом бортезомиб стали применять в лечении рецидивов ОЛЛ и НХЛ у детей с 2010 г. Механизм действия бортезомиба обусловлен блокированием протеасом и подавлением активности циклин-зависимых киназ; активацией каспазы-8; нарушением про- и антиапоптотического баланса в семействе BCL-2-белков; блокированием NF-κB сигнального пути [38–43].

Одной из первых комбинаций препаратов с включением бортезомиба стала комбинация бортезомиба, винкристина, дексаметазона, доксорубина и PEG-аспарагиназы. Данную схему использовали в лечении рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ. Частота ПР составила 64 %. Программа оказалась более эффективной при В-ЛБЛ/ОЛЛ, так как двое больных Т-ЛБЛ/ОЛЛ оказались рефрактерными к проводимой терапии. Таким образом, 2-летняя ОВ составила 41 ± 13 % [44].

Экспрессия CD22 отмечается у большинства больных В-ЛБЛ/ОЛЛ, что позволило синтезировать таргетный препарат — анти-CD22 (инотумаб озогамицин), режимы введения которого в настоящее время отрабатываются, но единичные наблюдения применения инотумаба озогамицина пока неутешительные: лишь у 1 больного из 5 с рецидивом В-ОЛЛ/ЛБЛ удалось получить повторную ПР [45].

Таким образом, рецидивы и рефрактерное течение НХЛ представляют крайне актуальную проблему, поскольку результаты лечения данной категории больных неудовлетворительные. В современной литературе недостаточно полно охарактеризованы клиническая картина рецидивов НХЛ, время их возникновения и локализация в зависимости от иммуноморфологического варианта, что, вероятно, обусловлено небольшим числом наблюдений. Как показывают немногочисленные данные литературы, показатели ОВ при лечении рецидивов НХЛ остаются низкими. Имеющиеся современные программы лечения, включающие ПХТ, ауто-/аллоТГСК, таргетные препараты, позволяют достичь показателей ОВ лишь в 30 % случаев рецидивов НХЛ. Необходимо продолжить накопление и обобщение опыта терапии рецидивов НХЛ, в связи с чем представляет интерес каждое новое исследование, посвященное клинической оценке эффективности лечения рецидивов НХЛ.

Цель исследования — обобщить, проанализировать собственный опыт лечения рецидивов/рефрактерных форм НХЛ у детей, а также опыт других авторов и определить пути дальнейшего совершенствования программ терапии.

Методы исследования

В исследование включено 27 больных с рецидивом НХЛ. У 3 пациентов констатировано первично рефрактерное течение заболевания. Диагноз всем больным был установлен в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) [46].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана–Майера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95 % доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

При анализе результатов лечения оценивались показатели ОВ и частота достижения полных/частичных ремиссий.

ОВ — от начала противорецидивного лечения до окончания исследования (01.10.2016) или смерти больного.

ПР — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед после достижения полного эффекта (ПЭ, отсутствие признаков опухоли по данным инструментальных методов исследования в зонах на момент диагностики, при поражении костного мозга и ЦНС — их полная санация).

Частичная ремиссия (ЧР) — уменьшение размеров наибольшей зоны опухолевого поражения в наибольшем измерении более чем на 50 % от инициального, отмеченного на момент начала противорецидивного лечения по данным МРТ/КТ. Отсутствие новых очагов опухолевого роста. Отсутствие признаков прогрессирования заболевания. Поражение костного мозга/ликвора при их инициальном поражении может определяться, но количество бластных клеток/клеток лимфомы уменьшено на 50 % от инициального.

Прогрессирование заболевания — увеличение размеров любой из инициальных зон поражения более чем на 25 %, появление новых очагов опухолевого роста, поражение костного мозга/ЦНС при отсутствии их инициального поражения или увеличение бластома (присутствия клеток лимфомы) более чем на 25 % от инициального.

Анализ собственных данных

Среди 263 больных Т- и В-клеточными НХЛ, включенных в исследование с 1997 по 2016 г. рецидивы были отмечены у 27 (10,3 %). Первичное рефрактерное течение опухолевого процесса — в 3 (1,1 %) случаях (1 больной ЛБ и 2 — Т-ЛБЛ).

Из 41 больного АККЛ, включенного в исследование, рецидив был отмечен у 9, что составило 21,9 %. В случаях ПМВКЛ рецидивы были выявлены у 2 из 10 пациентов (20 %). Реже рецидивы диагностировались при Т-/В-ЛБЛ (9 из 64 больных (14,1 %) и 3 из 28 (10,7 %) соответственно) и ДВКЛ (3 из 37 пациентов —

8,1 %). При ЛБ рецидив произошел в 1 случае — 1,2 % от общего количества больных ЛБ.

В группе рецидивных больных в возрасте от 4 до 16 лет (медиана 8,5 лет) мальчиков было 14 (51,8 %), девочек — 13 (48,2 %). Наиболее часто (63 %) рецидивы отмечались при инициально IV стадии НХЛ, реже (30 %) — при III стадии и в 10 % случаев рецидивы были при II стадии. Терапия до развития рецидива проводилась по протоколам В-NHL BFM 95 (ЛБ, ДВКЛ, ПМВКЛ и АККЛ) и ALL-IC BFM 2002 (Т- и В-ЛБЛ) [47–49]. Все 130 больных В-НХЛ получили лечение с применением ритуксимаба.

Достоверно чаще ($p = 0,04$), чем при других иммуно-морфологических вариантах НХЛ, рецидивы встречались при АККЛ (21,9 %), тогда как при ЛБ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) — 1,2 и 8,1 % соответственно.

По времени возникновения в 17 (63 %) случаях рецидив был ранним (возник менее чем через 6 мес после окончания терапии) и в 10 (37 %) — поздним (возник более чем через 6 мес после окончания терапии).

При НХЛ наиболее часто диагностировались экстрамедуллярные рецидивы (66,7 %) по сравнению с костномозговыми и ЦНС (22,2 и 11,1 % соответственно) ($p = 0,05$) (табл. 1).

При анализе клинического варианта рецидива и иммуноморфологических особенностей НХЛ было показано, что костномозговые и ЦНС-рецидивы статистически достоверно чаще встречались при Т- и В-ЛБЛ, чем при остальных вариантах НХЛ (66,7 и 6,7 % соответственно), тогда как экстрамедуллярные рецидивы были более характерны для НХЛ из периферических

Таблица 1. Клиническая характеристика рецидивов неходжкинских лимфом

Table 1. Clinical characteristics of non-Hodgkin's lymphomas relapse

Тип рецидива Type of relapse	Число больных (n = 27) Number of patients (n = 27)	
	абс. number	%
Костномозговой Bone marrow	6	22,2
Экстрамедуллярный Extramedullary	17	63,0
ЦНС CNS	3	11,1
Комбинированный (костномозговой + ЦНС) Combined (bone marrow + CNS)	1	3,7

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.
Note. CNS — central nervous system.

Таблица 2. Программы терапии рецидивов неходжкинских лимфом

Table 2. Non-Hodgkin's lymphomas relapse therapy programs

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Время до рецидива, мес Time to relapse, months	Программа терапии 2-й линии 2 nd line therapy	Результат Result	Время наблюдения, мес Observation time, month	Исход Outcome
1	АККЛ ALCL	11	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
2	АККЛ ALCL	2	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	169	Жив Alive
3	АККЛ ALCL	7	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	79	Жив Alive
4	АККЛ ALCL	3	ALL IC BFM 2002 HR	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Леталис
5	АККЛ ALCL	5	ALL IC BFM 2002 HR	ПР CR	72	Жив Alive
6	АККЛ ALCL	5	ICE + аутоТГСК ICE + autoHSCT	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Леталис
7	АККЛ ALCL	2	ALL IC BFM 2002 HR	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
8	АККЛ ALCL	63	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	46	Жив Alive
9	АККЛ ALCL	7	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	37	Жив Alive
10	В-ЛБЛ B-LBL	27	ЦФ + L-aspar + Mtx + ИФ Cyclophosphamide + L-asparaginase + Methotrexate + Interferon	ПР, рецидив II, прогрессирование CR, 2nd relapse, progression	10	Леталис
11	В-ЛБЛ B-LBL	2	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	4	Леталис
12	В-ЛБЛ B-LBL	9	AALL07P1	ПР CR	11	Жив Alive
13	ДВКЛ DLBCL	2	Mtx + ЦФ + R Methotrexate + Cyclophosphamide + Rituximab	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
14	ДВКЛ DLBCL	11	ICE	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
15	ДВКЛ DLBCL	1	ICE	ЧР, прогрессирование PR, progression	4	Леталис
16	ПМВКЛ PMBCL	4	ICE + аутоТГСК ICE + autoHSCT	ПР, рецидив II CR, 2nd relapse	7	Леталис
17	ПМВКЛ PMBCL	3	RICE + аллоТГСК RICE + alloHSCT	ПР CR	39	Жив Alive
18	Т-ЛБЛ T-LBL	3	FLAG	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
19	Т-ЛБЛ T-LBL	4	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
20	Т-ЛБЛ T-LBL	7	FLAG	ПР, пневмония, сепсис CR, pneumonia, sepsis	1	Леталис

Окончание таблицы 2

End of Table 2

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Время до рецидива, мес Time to relapse, months	Программа терапии 2-й линии 2 nd line therapy	Результат Result	Время наблюдения, мес Observation time, month	Исход Outcome
21	Т-ЛБЛ T-LBL	37	ALL-REZ BFM 96	ПР CR	21	Жив Alive
22	Т-ЛБЛ T-LBL	5	FLAG	ЧР, прогрессирование PR, progression	1	Letalis
23	Т-ЛБЛ T-LBL	2	ALL-REZ BFM 96	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	2	Letalis
24	Т-ЛБЛ T-LBL	13	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	1	Letalis
25	Т-ЛБЛ T-LBL	3	Отказ родителей от лечения Parents refused therapy	Прогрессирование Progression	2	Letalis
26	Т-ЛБЛ T-LBL	2	Mtx + L-asparaginase + ЦФ Methotrexate + L-asparaginase + Cyclophosphamide	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Letalis
27	ЛБ LB	1	Mtx + R Methotrexate + Rituximab	Прогрессирование Progression	2	Letalis

Примечание. АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-клеточная лимфома; Т-ЛБЛ — Т-клеточная лимфобластная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЧР — частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия.

Note. ALCL — anaplastic large cell lymphoma; B-LBL — B-lymphoblastic lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal B-cell lymphoma; T-LBL — T-cell lymphoblastic lymphoma; LB — Burkitt's lymphoma; autoHSCT — autologous hematopoietic stem cells transplantation; alloHSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; PR — partial remission; CR — complete remission.

Т- и В-клеток (82,3 %), чем для НХЛ из клеток-предшественников (17,7 %) ($p < 0,05$).

Локализация экстрамедуллярных рецидивов соответствовала локализации НХЛ при первичной диагностике. Так, рецидив с поражением тимуса (35,3 %) отмечался при Т-ЛБЛ и ПМВКЛ; мягких тканей (23,5 %) и периферических лимфатических узлов (23,5 %) — при АККЛ и ДВКЛ; яичек (11,8 %) — в случаях Т- и В-ЛБЛ; кишечника (5,9 %) — при ЛБ.

Программа терапии рецидива определялась иммуноморфологическим вариантом НХЛ. Результаты терапии рецидивов представлены в табл. 2.

Протокол ALL-REZ BFM 96 рекомендован для лечения рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ и в нашем исследовании был применен у 5 (18,5 %) больных Т- и В-ЛБЛ, из которых жив 1. При рецидиве АККЛ данный протокол использован у 1 пациента, но была получена лишь ЧР с последующим рефрактерным прогрессированием АККЛ.

С учетом высокой химиочувствительности рецидивов АККЛ терапия 4 (14,8 %) больных проводилась

по программе НИИ ДОГ АККЛ 2007 с хорошим эффектом (все больные живы). В 3 (11,1 %) случаях применялась программа ALL IC-BFM 2002 (блоковая терапия для группы высокого риска). У 2 больных была получена повторная ПР (1 пациент жив, 1 погиб от инфекционных осложнений), у 1 больного — ЧР с прогрессированием АККЛ через 2 мес.

В литературе имеются данные об эффективности программы FLAG у детей с рецидивами ЛБЛ. Данная программа была проведена 3 пациентам. ПР получена лишь у 1 больного, но присоединившиеся инфекционные осложнения (двусторонняя пневмония и сепсис) стали причиной летального исхода. В 2 других случаях после программы FLAG была получена ЧР с последующим прогрессированием во время проведения последующих курсов терапии.

Программа ICE была использована для терапии рецидивов НХЛ в 5 (18,5 %) случаях (1 — АККЛ, 2 — ПМВКЛ и 2 — ДВКЛ). В 1 случае к стандартной программе был добавлен ритуксимаб (375 мг/м² в 0-й день курса — RICE). ПР была получена у 3 больных, ЧР с последующим прогрессированием заболевания — у 2.

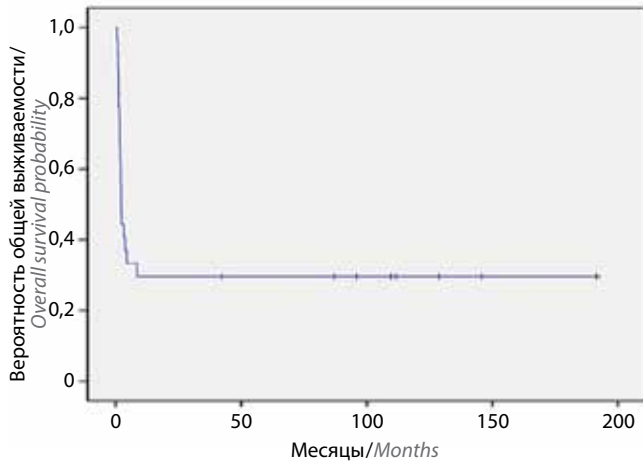


Рис. 1. Общая выживаемость при рецидивах неходжкинских лимфом
Fig. 1. Overall survival in non-Hodgkin's lymphomas relapses

С целью консолидации ПР в 2 случаях была проведена аутоТГСК и в 1 — аллоТГСК. Таким образом, из 5 больных с рецидивами В-НХЛ жив в течение 39 мес 1 пациент с ПМВКЛ, получивший лечение по программе ICE с ритуксимабом и последующей аллоТГСК.

В 1 случае рецидива В-ЛБЛ терапия 2-й линии проводилась с включением в программу ПХТ бортезомиба, позволяющего повысить чувствительность опухолевых клеток к химиопрепаратам и преодолеть резистентность, сформировавшуюся в ходе развития рецидива. Согласно протоколу лечения AALL07P1 терапия включала 2 блока с бортезомибом и 1 с цитарабином и L-аспарагиназой. После 3 блоков ПХТ получена ПР, которая сохраняется в течение 11 мес.

Непрограммное лечение рецидивов проводилось различными комбинациями препаратов, но ни одна из них не оказалась эффективной. Так, при рецидиве ЛБ, несмотря на увеличение дозы метотрексата до 7000 мг/м² и включение ритуксимаба, терапевтического противоопухолевого эффекта получено не было. Неудачной оказалась схема ритуксимаб 375 мг/м², метотрексат 7000 мг/м² и циклофосфамид 1000 мг/м² при лечении рецидива ДВКЛ. Попытка включения интерферона-α в дозе 1 млн Ед/м² в схему терапии (L-аспарагиназа 25 000 Ед/м², метотрексат 5000 мг/м² и циклофосфамид 1000 мг/м²) рецидива В-ЛБЛ оказалась неэффективной, ремиссия получена не была.

Применяемые в нашей работе различные химиотерапевтические подходы в лечении рецидивов НХЛ позволили получить ОВ = 29,1 ± 7,9 % (медиана наблюдения 56,3 ± 14,4 мес) (рис. 1).

В зависимости от времени возникновения рецидива НХЛ оказалось, что ОВ выше при поздних рецидивах ($n = 10$) и составляет 50 ± 15,8 % (медиана наблюдения 65,1 ± 19,2 мес), тогда как при раннем ($n = 17$) — в 3 раза ниже — 17,6 ± 9,2 % (медиана наблюдения 35,9 ± 17,5 мес). При сравнении результатов

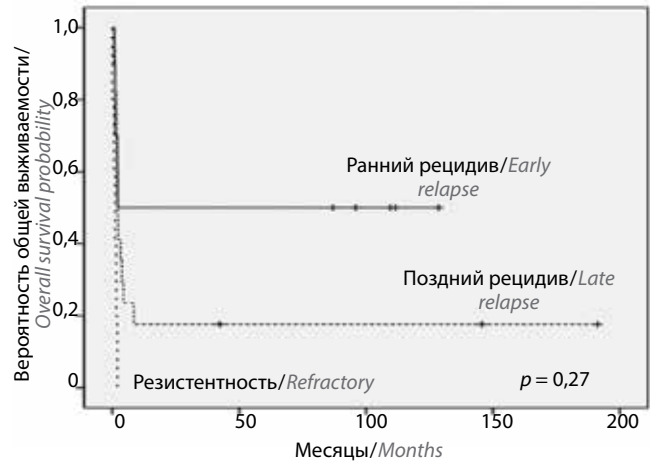


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от срока возникновения рецидива
Fig. 2. Overall survival by time of relapse

ОВ пациентов с ранними и поздними рецидивами НХЛ статистически значимые различия получены не были ($p = 0,27$). Во всех случаях рефрактерного течения НХЛ ($n = 3$) получить выживаемость не удалось, все больные погибли (рис. 2).

Несмотря на достижение 2-й ПР, у 2 больных в течение короткого срока (3–4 мес) развился 2-й рецидив. В случае ПМВКЛ второй рецидив развился через 3 мес после проведенной аутоТГСК. Индукция повторной ремиссии была успешно получена после 2 курсов RICE. Консолидировать полученный полный эффект решено было с помощью проведения высокодозной химиотерапии (цитарабин и мелфалан) и аллоТГСК от матери, но в связи с присоединившимися в раннем посттрансплантационном периоде инфекционными осложнениями наступила смерть больной. Во 2-м случае повторный рецидив развился у больного В-ЛБЛ через 6 мес после окончания непрограммной терапии 1-го рецидива. С целью получения повторной ремиссии была начата терапия по протоколу ALL-REZ BFM 96, но течение заболевания оказалось рефрактерным к проводимому лечению.

Рефрактерное течение НХЛ отмечено у 3 (1,1 %) больных. При Т-ЛБЛ прогрессирование на фоне терапии было констатировано в 2 случаях и происходило на фоне проведения протокола II программы ALL IC-BFM 2002. Попытки включения неларабина, переход на схему FLAG оказались безуспешными. В 1 случае рефрактерное течение отмечалось при ЛБ, когда добавление к схеме RICE метотрексата в дозе 10 000 мг/м² и бортезомиба не привело к положительному эффекту.

Следовательно, несмотря на достаточно редкую встречаемость (10,3 %), рецидивы и рефрактерное течение НХЛ представляют собой большую клиническую проблему [50]. Среди НХЛ рецидивы чаще отмечены при АККЛ (21,9 %), но, несмотря на это, они характеризуются высокой химиочувствительностью.

По срокам возникновения рецидивы НХЛ, как правило, ранние, экстрамедуллярные и возникают при изначально распространенной (IV) стадии заболевания (63 %). Программы терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ в настоящее время продолжают разрабатываться. Определяется роль и место таргетных препаратов в мультимодальной стратегии рецидивов НХЛ. Дальнейшие фундаментальные исследования, направленные на преодоление лекарственной резистентности, определение индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам и изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза НХЛ станут основой для индивидуализации программ терапии рецидивов НХЛ. Изучение сигнальных путей опухолевой клетки (Jak/STAT3, Survivin, TWIST1, NFkB, TIMP1) позволит определить новые мишени для таргетных препаратов и, возможно, улучшит результаты лечения рецидивов и рефрактерных вариантов НХЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология: Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37. [Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Children: 25-Year Clinical Experience. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2016;9(4): 420–37 (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437. PMID: 11389005.
2. Kobrinsky N.L., Spoto R., Shah N.R. et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. J Clin Oncol 2001;19(9):2390–6. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.9.2390. PMID: 11331317
3. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001;97(12):3699–3706. PMID: 11389005.
4. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M. et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. J Clin Oncol 2011;29(22):3065–71. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8417. PMID: 21709186.
5. Brugières L., Pacquement H., Le Deley M.C. et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2009;27(30):5056–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1764. PMID: 19738127.
6. Garner R., Li Y., Gray B. et al. Long-term disease control of refractory anaplastic large cell lymphoma with vinblastine. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(2):145–7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31819146f8. PMID: 19194204.
7. Griffin T.C., Weitzman S., Weinstein H. et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):177–81. DOI: 10.1002/pbc.21753. PMID: 18816698.
8. Cairo M.S., Spoto R., Hoover-Regan M. et al. Childhood and adolescent large-cell lymphoma (LCL): a review of the Children's Cancer Group experience. Am J Hematol 2003;72(1):53–63. DOI: 10.1002/ajh.10262. PMID: 12508269.
9. Fujita N., Mori T., Mitsui T. et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: A retrospective analysis of enrolled cases in Japan. Pediatric Blood Cancer 2008;51(2):188–192. DOI: 10.1002/pbc.21585. PMID: 18428432.
10. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V. et al. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. Pediatr Blood Cancer 2016;63(7):1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990. PMID: 27037853.
11. Tallen G., Ratei R., Mann G. et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010;28(14):2339–47. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1983. PMID: 20385996.
12. Lambe C.U., Averett D.R., Paff M.T. et al. 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. Cancer Res 1995;55(15):3352–6. PMID: 7614470.
13. Mori T., Takimoto T., Katano N. et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. Br J Haematol 2006;132(5):594–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05910.x. PMID: 16445832.
14. Brugières L., Quartier P., Le Deley M.C. et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. Ann Oncol 2000;11(1):53–8. PMID: 10690387.
15. Pro B., Advani R., Brice P. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30(18):2190–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0402. PMID: 122614995.
16. Cooper T.M., Razzouk B.I., Gerbing R. et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1141–7. DOI: 10.1002/pbc.24398. PMID: 23335239.
17. Cairo M.S. Monoclonal antibody and targeted cellular immunotherapy for childhood, adolescent and young adult lymphoma. British Journal of Haematology 2012;159(Suppl. 1):11.
18. Sampson B., Triche L., Rytting M. Brentuximab vedotin (SGN 35): prolonged remission in a teen-ager with multiply relapsed Anaplastic Large Cell Lymphoma. British Journal of Haematology 2012;159(Suppl. 1):62.
19. Gambacorti P.C., Farina F., Stasia A. et al. Crizotinib in Advanced, Chemoresistant Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lymphoma Patients. J Natl Cancer Inst

- 2014;106(2):378. DOI: 10.1093/jnci/djt378. PMID: 24491302.
20. Akbayram S., Doğan M., Akgün C. et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Targeted Oncology* 2010; 5(4): 291–4. DOI: 10.1007/s11523-010-0161-6. PMID: 20859698.
21. Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(2):249–58. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002. PMID: 20637881.
22. Holmberg L.A., Maloney D., Bensinger W. Immunotherapy with rituximab/interleukin-2 after autologous stem cell transplantation as treatment for CD20+ non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(2):135–9. DOI: 10.3816/CLM.2006.n.051. PMID: 17026825.
23. Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V. et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Société Française des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica*. 2015;100(6):810–17. DOI: 10.3324/haematol.2014.121434. PMID: 25724577.
24. Cooney-Qualter E., Krailo M., Angiolillo A. et al. A Phase I Study of 90Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in Children and Adolescents with Relapsed/Refractory CD20-Positive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Children's Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2007; 13(18 Pt 2): 5652s–5660s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1060. PMID: 17875803.
25. Kurtzberg J., Ernst T.J., Keating M.J. et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5- day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3396–403. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.199. PMID: 15908652.
26. Rodriguez C.O., Jr., Stellrecht C.M., Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood* 2003;102(5):1842–8. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0317. PMID: 12750168.
27. Cohen M.H., Johnson J.R., Massie T. et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5329–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0606. PMID: 17000665.
28. Hazar V., Kesik V., Karasu G.T. et al. Risk factors predicting the survival of pediatric patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study from the Turkish pediatric bone marrow transplantation registry. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):85–96. DOI: 10.1080/10428194.2017.1330472. PMID: 28571522.
29. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M. et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3065–71. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8417. PMID: 21709186.
30. Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A. et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(12): 2018–24. DOI: 10.1002/pbc.24722. PMID: 24038967.
31. Sekimizu M., Iguchi A., Mori T. et al. Phase I clinical study of brentuximab vedotin (SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: rationale, design and methods of BV-HLALCL study: study protocol. *BMC Cancer* 2018;18(1):122. DOI: 10.1186/s12885-018-4042-1. PMID: 29390984.
32. Mikles B., Levine J., Gindin T. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(2):e85–7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828aff2c. PMID: 23588340.
33. Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S. et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3215–21. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830. PMID: 28787259.
34. Turner S.D., Lamant L., Kenner L. et al. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol* 2016;173(4):560–72. DOI: 10.1111/bjh.13958. PMID: 26913827.
35. Foyil K.V., Bartlett N.L. Brentuximab vedotin and crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer J* 2012; 18(5): 450–456. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826aef4a. PMID: 23006951.
36. Okur F.V., Oguz A., Karadeniz C. et al. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):25–31. DOI: 10.1080/08880010500313298. PMID: 16326409.
37. Montague C., Rovira A., Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol* 2006;8(5):313–7. PMID: 16760005.
38. Lee A.H., Iwakoshi N.N., Anderson K.C. et al. Proteasome inhibitors disrupt the unfolded protein response in myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(17): 9946–51. DOI: 10.1073/pnas.1334037100. PMID: 12902539.
39. Nencioni A., Grunebach F., Patrone F. et al. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia* 2007; 21(1):30–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404444. PMID: 17096016.
40. Ruschak A.M., Slassi M., Kay L.E. et al. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(13):1007–17. DOI: 10.1093/jnci/djr160. PMID: 21606441.
41. Dick L.R., Fleming P.E. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anticancer therapy. *Drug Discov Today* 2010;15(5–6):243–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.01.008. PMID: 20116451.
42. Hideshima T., Ikeda H., Chauhan D. et al. Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009;114(5):1046–52. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199604. PMID: 19436050.
43. Li C., Chen S., Yue P. et al. Proteasome inhibitor PS-341 (bortezomib) induces calpain-dependent IκB(α) degradation. *J Biol Chem* 2010;285(21):16096–104. DOI: 10.1074/jbc.M109.072694. PMID: 20335171.
44. Messinger Y., Gaynon P., Raetz E. et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):254–9. DOI: 10.1002/pbc.22456. PMID: 20582937.
45. Rytting M., Triche L., Thomas D. et al. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(2):369–72. DOI: 10.1002/pbc.24721. PMID: 24000241.
46. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008. P. 439.
47. Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105(3):948–58. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0973. PMID: 15486066.
48. Volejnikova J., Jarosova J., Pospisilova D. et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* 2016;63(3):456–61.

DOI: 10.4149/316_150910N482.
PMID: 26925793.

49. Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial

ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014;32(3):174–84.

- DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522.
PMID: 24344215.
50. Huang S., Jin L., Yang J. et al. Clinical pathologic characteristics and treatment

outcomes of 19 relapsed pediatric B-cell lymphoma. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2017;55(10):748–53.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.007.
PMID: 29050112.

ORCID автора

T.T. Валиев: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

ORCID of author

T.T. Valiev: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.01.2018. **Принята к публикации:** 03.04.2018.

Article received: 30.01.2018. **Accepted for publication:** 03.04.2018.

Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы)

Т.Е. Бялик

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Татьяна Евгеньевна Бялик bialik@bk.ru

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании биологии и механизмов развития хронического лимфолейкоза. Ведущее звено в патогенезе заболевания — резистентность опухолевых клеток к апоптозу. Один из основных регуляторов процессов программированной клеточной гибели — белки семейства Bcl-2. Признание важной роли белка Bcl-2 в развитии опухоли сделало его привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Данный обзор посвящен значению препарата венетоклакс (селективный ингибитор антиапоптотического белка Bcl-2) в лечении хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, венетоклакс

Для цитирования: Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(2):32–38

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38

Venetoclax in treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review)

T.E. Byalik

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

In recent years, great progress has been made in understanding biology and pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. The key thing in disease pathogenesis is the apoptosis resistance of tumor cells. One of the main regulators of programmed cell death is the Bcl-2 family proteins. Important role of Bcl-2 protein in carcinogenesis made it an attractive target for therapeutic intervention. This review focuses on venetoclax (a selective inhibitor of the anti-apoptotic Bcl-2 protein) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax

For citation: Byalik T.E. Venetoclax in treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):32–38

Введение

Эволюция лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) включает множество этапов — от первично-сдерживающей терапии до возможности достижения молекулярных ремиссий.

Схема FCR долгое время остается «золотым стандартом» лечения для пациентов моложе 65 лет и с сохраненным соматическим статусом. Но у 20 % больных после FCR-терапии развивается рецидив заболевания в течение 2 лет после окончания лечения, и у большинства наблюдается клональная эволюция в виде появления различных хромосомных aberrаций [1]. Лечение рецидивов и преодоление рефрактерности — одни из основных проблем терапии ХЛЛ. Не менее остро стоит задача эффективного лечения пожилых пациентов с отягощенным соматическим анамнезом, крайне уязвимых к проведению агрессивной терапии.

Проявление новых таргетных препаратов с высокой продуктивностью и умеренным профилем

токсичности расширяет горизонты терапевтических возможностей.

В последнее время в арсенале терапии появился новый препарат венетоклакс (ABT-199). Эффективности и безопасности применения венетоклакса при ХЛЛ посвящен данный обзор.

Венетоклакс (ABT-199) — это низкомолекулярный селективный ингибитор белков семейства Bcl-2, обладающих апоптоз-блокирующим действием.

Механизм действия

Впервые ген семейства *BCL2* и онкопротеин Bcl-2, как продукт гиперэкспрессии этого гена, были обнаружены у пациентов с фолликулярной лимфомой с наличием транслокации t(14;18). Эта находка отразилась в названии гена *BCL2* (B-cell lymphoma) [2].

Семейство белков Bcl-2 состоит из 3 подсемейств, отличительной чертой которых является вариабельное количество Bcl-2 — гомологичных доменов в их структуре,

обозначаемых как ВН-домены, которые определяют их взаимодействие друг с другом и внутриклеточное расположение [3].

Большинство антиапоптотических белков состоят из ВН1- и ВН2-доменов. Так, некоторые проапоптотические белки, в частности Вах и Вак, имеют ВН1-, ВН2- и ВН3-домены, Bid и Bik имеют только ВН3-домен. В структуре Bcl-2 представлены все 4 домена (ВН1–ВН4). Кроме того, большинство членов этого семейства имеют трансмембранный участок, с помощью которого они встраиваются в плазматическую мембрану. Белки семейства Bcl-2 взаимодействуют друг с другом в динамическом равновесии, образуя гомо- и гетеродимеры (Вах-Bcl-2, Bcl-2-Bcl-2, Вах-Вах). Для образования гомодимеров достаточно наличия ВН1- и ВН2-доменов, для гетеродимеризации необходим домен ВН3. Некоторые ВН3-протеины (например, Bim) могут связываться со всеми антиапоптотическими белками семейства Bcl-2, тогда как Bad или NOXA имеют преференциальных партнеров для образования комплексов (рис. 1). Соотношение между гомо- и гетеродимерами определяет ответ клетки на апоптотический сигнал.

Под воздействием различных стресс-сигналов (химиотерапия, цитокиновая депривация, окислительный стресс, радиация и т.д.) ВН3-белки могут деактивировать апоптоз-блокирующие белки или активировать апоптоз-индуцирующие протеины Вах и Вак. Далее в результате повышения проницаемости мембраны митохондрий происходят прекращение синтеза АТФ, гиперпродукция супероксидных анионов, выход матричного Ca^{2+} и высвобождение межмембранных белков митохондрий, в частности цитохрома С, которые проникают в цитоплазму клетки, активируя протеолитический каскад каспаз и ядерную эндонуклеазу, запуская тем самым процесс апоптоза. Bcl-2 может оказывать местное влияние на митохондрии, препятствуя высвобождению цитохрома С и Араф-1 (апоптотический протеазаактивирующий фактор), блокируя синтез каспаз. Также Bcl-2 может образовывать комп-

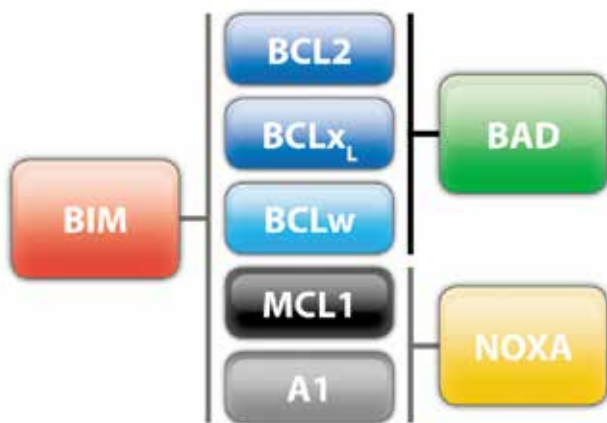


Рис. 1. Преференциальные связи белков семейства Bcl-2
Fig. 1. Preference bonds of Bcl-2 family proteins

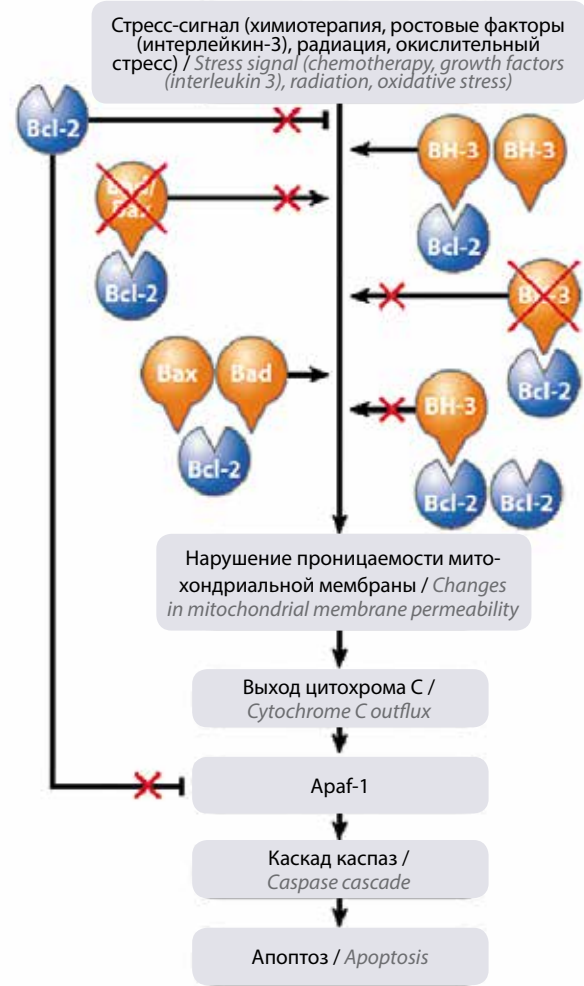


Рис. 2. Схема Bcl-2-опосредованного апоптоза
Fig. 2. Scheme of Bcl-2-mediated apoptosis

лексы с каспазами, нейтрализуя их действие. Снижение динамики процесса апоптоза может быть при уменьшении активности ВН3-протеинов, гиперэкспрессии антиапоптотических (Bcl-2, Bclx1, Bclw) или утрате Вак и Вах белков (рис. 2) [4–6]. Одним из механизмов активации гена BCL2 и гиперпродукции белка Bcl-2, является утрата локусов miR15a и miR16–1, с помощью которых регулируется экспрессия гена BCL2 путем РНК-интерференции [7].

Интерференция апоптоза как терапевтическая модель

Стимуляция апоптоза является привлекательной мишенью для терапевтических разработок.

Первые попытки создания лечебного препарата были направлены на вмешательство в экспрессию гена BCL2.

Облимерсен (антисмысловый олигонуклеотид, генасенс) представляет собой короткие участки ДНК, которые, встраиваясь в мРНК гена BCL2, нарушают его транскрипцию и тем самым блокируют продукция антиапоптотического белка Bcl-2 [8].

Разработка и исследование этого препарата были многообещающими, но в исследованиях III фазы была показана недостаточная клиническая эффективность препарата [9].

Дальнейшие разработки лекарственного вещества, влияющего на процесс апоптоза, были связаны с воздействием на белки семейства Bcl-2.

Обатоклак (GX15-070) — пан-ингибитор белков семейства Bcl-2 с низкой аффинностью связывается с Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w, MCL1 и активирует Bax и Bak [10]. В клинических исследованиях была показана минимальная активность препарата в качестве одного терапевтического агента, и дальнейшие разработки были прекращены [11].

ABT-737 с высокой аффинностью связывается с Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w и ингибирует их, с низкой аффинностью — соответственно MCL1 и A1. Апоптоз опухолевых клеток при воздействии ABT-737 может быть индуцирован только при наличии в клетке достаточного количества Bax и Bak, кроме того, препарат не был стабилен в таблетированной форме [12, 13].

ABT-263 (навитоклак) — пероральный аналог ABT-737, также ингибирует Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w, но его активность в меньшей степени зависит от наличия Bax и Bak [14]. В клинических исследованиях I/II фазы при применении навитоклакса как единственного терапевтического агента при лечении рецидивов ХЛЛ общий ответ достигнут в 35 % случаев, наилучшим ответом была частичная ремиссия. Длительность безпрогрессивной выживаемости составила 25 мес. Однако эскалация дозы навитоклакса была сопряжена с развитием дозозависимой тромбоцитопении. У всех пациентов, участвовавших в исследовании I фазы, отмечалось снижение тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Это серьезное побочное действие препарата связано с ингибированием белка Bcl_xL, экспрессия которого играет важную роль в жизнеспособности циркулирующих в периферической крови тромбоцитов. Такая дозозависимая токсичность стала препятствием к использованию навитоклакса в клинической практике [15, 16].

ABT-199 избирательно блокирует белок Bcl-2, связываясь с ним с высокой аффинностью ($K_i < 0,001$ нмоль/л) и практически не воздействует на Bcl_xL ($K_i > 444$ нмоль/л) и Bcl_w ($K_i > 300$ нмоль/л), что в результате позволило преодолеть лимитирующую токсичность (рис. 3) [17].

Исследования I фазы

В исследование I фазы для оценки безопасности и фармакокинетики ABT-199 были включены 116 пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ. Пациенты были рандомизированы на 8 когорты. В каждой когорте пациенты получали различные дозы венетоклакса с постепенным увеличением дозы, стартовая доза составляла от 100 до 400 мг, а максимальная доза в когортах — от 150 до 1200 мг. И уже на первых этапах испытания, наряду с высокой эф-

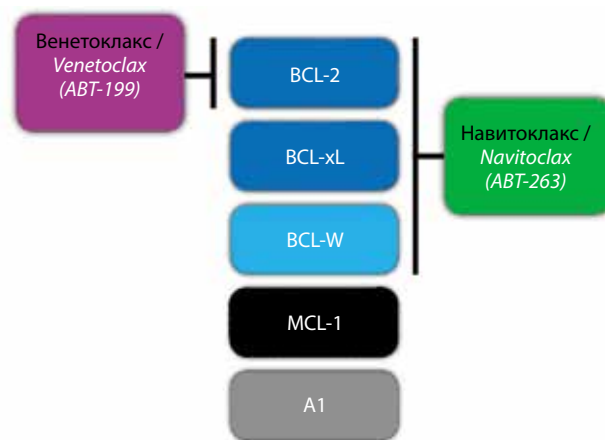


Рис. 3. Отличительные особенности венетоклакса
Fig. 3. Distinctive features of venetoclax

фективностью, исследователи столкнулись с серьезным побочным действием препарата. Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечался у всех 3 пациентов, включенных в когорту 1 при приеме дозы венетоклакса от 100 до 200 мг. Все случаи были как минимум III степени по СТС АЕ, 2 из них были смертельными. После этого были внесены изменения в прием препарата: разработана схема пошагового приема с более низкими начальными дозами от 20 до 50 мг. В когорте 4 (стартовая доза 50 мг, максимальная доза — 300 мг) у 1 пациента на 2-й день приема венетоклакса на фоне СЛО развилась острая почечная недостаточность, в когорте 8 (максимальная доза 1200 мг) зафиксирована внезапная смерть на фоне развития СЛО. Общее количество развития СЛО в исследовании составило 7,8 %. Тем не менее венетоклак был высоко эффективен, общий ответ для всех 116 пациентов составил 75 %, из них полных ремиссий (ПР) и полных ремиссий с неполным восстановлением костного мозга (ПРi) было 32,1 %, 2-летняя беспрогрессивная выживаемость — 53 %. По результатам этого исследования были установлены максимальная эффективная и безопасная доза — 400 мг и определен режим дозирования — еженедельная пошаговая эскалация дозы: 20—50—100—200—400 мг [18, 19].

Исследования II фазы

Далее эффективность венетоклакса исследовалась у пациентов с неблагоприятным прогнозом ХЛЛ. В исследование были включены 107 пациентов с ХЛЛ и наличием делеции 17p, имеющие рецидив или недостаточный ответ на предыдущее лечение. Общий ответ, по оценке независимого исследовательского комитета, был зафиксирован у 85 пациентов и составил 79 %, из них полные и частичные нодулярные ремиссии констатированы у 11 пациентов (10 %), в 69 % случаев была достигнута частичная ремиссия. Медиана времени до достижения ПР составила 8,2 мес. Наиболее значимыми побочными явлениями (III—IV степени)

были нейтропения (40 %), инфекции (20 %), анемия (18 %), тромбоцитопения (15 %). У 5 пациентов (4,7 %) развился синдром лизиса опухоли без каких-либо клинических проявлений [20].

В последующем когорте исследования была расширена и в нее был дополнительно включен 51 пациент. При анализе расширенной когорты (158 пациентов) общая частота ответа составила 77 %, из них 20 % — ПР. Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость составила 54 % (95 % ДИ, 45–62 %). В подгруппе пациентов, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназ, частота ответа составила 63 %, 24-месячная выживаемость без прогрессирования — 50 % [21].

Также хорошие результаты были получены при использовании венетоклакса после неудачного лечения ингибиторами тирозинкиназ — ибрутинибом и идалалисибом. В исследование вошли 64 пациента с ХЛЛ, 43 пациента получали ранее ибрутиниб (группа А), 21 пациент — идалалисиб (группа В). Общий ответ в группе А составил 70 %, из них ПР было 2 %, в группе В общий ответ достигал 48 %, ПР не было при оценке независимого комитета. Двенадцатимесячная беспрогрессивная выживаемость для всех пациентов составила 72 %. У 14 из 42 (33 %) пациентов между 24-й и 48-й неделями в периферической крови не обнаруживалось признаков минимальной остаточной болезни (МОБ). Из серьезных нежелательных явлений III–IV степени наблюдались: нейтропения в 31 % случаев, тромбоцитопения — в 16 %, анемия — в 22 %, фебрильная нейтропения была зафиксирована у 6 пациентов. У 2 пациентов развился синдром лизиса опухоли, определяемый только по лабораторным показателям [22]. Опубликованы данные исследования, в которое были включены 127 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом, которым был назначен венетоклак после прогрессирования на фоне терапии ибрутинибом. У 65 % пациентов был достигнут общий ответ, из них ПР — у 9 %. У 57 пациентов проводилась оценка наличия признаков МОБ в периферической крови. У 24 (42 %) из этих 57 пациентов признаков МОБ в периферической крови выявлено не было, причем у 5 из 13 пациентов при последующем анализе не было обнаружено признаков МОБ в костном мозге. К наиболее распространенным побочным эффектам 3-й или 4-й степени по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) относились нейтропения (51 %), тромбоцитопения (29 %), анемия (29 %) [23].

Комбинированная терапия

Применение венетоклакса как единственного терапевтического агента при лечении рецидивирующего ХЛЛ, так и в качестве 1-й линии терапии при неблагоприятном прогнозе (наличие делеции 17p) показало высокую эффективность препарата, и следующим

этапом изучения терапевтических возможностей стала комбинированная терапия.

Сорок девять пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ получали венетоклак с пошаговой эскалацией дозы до 200–600 мг в комбинации с ритуксимабом (каждые 28 дней, 6 введений). Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея (57 %), нейтропения (55 %), инфекции верхних дыхательных путей (55 %), тромбоцитопения (16 %), анемия (14 %), фебрильная нейтропения (12 %). У 26 пациентов наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, но в большинстве случаев это было управляемое явление, и только у 3 пациентов возникли на этом фоне инфекционные осложнения 3-й степени. У 1 пациента развился СЛО, который носил фатальный характер. Общий ответ был зафиксирован у 86 % ($n = 42$), при этом полный ответ имели 51 % ($n = 25$), у 22 пациентов (56 %) наблюдалось отсутствие МОБ при оценке костного мозга [24].

В исследовании MURANO у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ проводилось сравнение эффективности комбинации венетоклакса и ритуксимаба (VEN + R) ($n = 194$) и стандартной иммунохимиотерапии (бендамустин + ритуксимаб (BR), $n = 195$). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб составила 84,9 %, в группе больных, получавших RB, — 36,3 %. Общий ответ в группе VEN + R зафиксирован в 93,3 % случаев, из них ПР наблюдались у 26,8 %, в группе RB — 67,7 и 8,2 % соответственно ($p < 0,001$). Отсутствие МОБ при оценке в периферической крови через 9 мес после окончания комбинированной терапии в руке VEN + R было в 62 %, в руке RB — в 13 % случаев. Максимальная доля пациентов, достигших негативной МОБ, в группе VEN + R составила 83,5 % и 23,5 % в группе BR (ITT-анализ). Продолжительность поддержания молекулярной ремиссии была достоверно выше в группе VEN + R. Результаты исследования MURANO впервые позволяют обсуждать возможность фиксированного курса лечения (24 мес) без применения химиотерапии. Профиль токсичности существенно не различался между группами. Так, нейтропения в группе VEN + R наблюдалась у 58 %, в группе RB — у 39 %, фебрильная нейтропения была у 4 и 10 % соответственно, анемия зафиксирована в 11 и 14 % случаев, тромбоцитопения — в 6 и 10 %, синдром лизиса опухоли развился у 3 и 1 % пациентов, пневмонии — у 5 и 8 % соответственно [25].

Высокоэффективной оказалась комбинация венетоклакса в сочетании с обинутузумабом. В исследование (фаза Ib) было включено 32 пациента с ХЛЛ, ранее получавшие лечение. Больные получали венетоклак с пошаговым увеличением до максимальной дозы 400 мг и обинутузумаб (100 мг в 1-й день, 900 мг во 2-й день, 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг во 2–6-м циклах каждые 28 дней), затем еще 6 циклов венетоклакса в дозе 400 мг. Общий эффект составил 100 %,

ПР + ПРi — 56,3 %, частичные ремиссии — 43,7 %. Отсутствие МОБ при исследовании периферической крови методом пятицветной проточной цитометрии через 3 мес после введения последней дозы обинутумаба было у 84 % больных, наилучший результат, полученный при оценке МОБ в костном мозге, составил 62,5 %.

Однолетняя беспрогрессивная выживаемость была 100 %, у 2 пациентов выявлено прогрессирование заболевания на 437-й и 451-й дни, у обоих обнаруживались неблагоприятные прогностические факторы (делеция 17p). Из нежелательных явлений 3–4-й степени отмечались: нейтропения в 40,6 %, фебрильная нейтропения в 12,5 %, тромбоцитопения в 12,5 %, анемия в 9,4 % случаев. СЛО с клиническими проявлениями не зафиксирован ни у одного пациента, также не было тяжелых инфузионных реакций [26]. Впечатляющие результаты были получены при применении комбинации венетоклакса и обинутумаба у пациентов, ранее не получавших лечение. Промежуточный анализ исследования CLL 14 включал 12 пациентов, полностью завершивших 12-месячный курс комбинированной терапии (всего было рандомизировано 432 пациента). У 7 из 12 пациентов (58 %) констатирована ПР, у 5 пациентов был частичный ответ. Отсутствие МОБ наблюдалось у 11 из 12 пациентов при исследовании периферической крови, проведенном через 3 мес после завершения лечения. Пятнадцатимесячная беспрогрессивная выживаемость составила 100 %. У всех пациентов было хотя бы 1 нежелательное явление, и у 10 (83,3 %) эти явления были 3–4-й степени по СТСАЕ. У 7 (58 %) развивалась нейтропения 3-й или 4-й степени, в 25 % случаев это была фебрильная нейтропения. Инфекционные процессы различной локализации были зафиксированы у 8 пациентов (66,7 %), из них 3–4-й степени были у 2 пациентов (16,7 %). СЛО с наличием только лабораторных отклонений наблюдался у 2 пациентов [27].

Интересной представляется работа немецкой группы по исследованию безопасности и эффективности венетоклакса в сочетании с обинутумабом и бендамустином.

Шестьдесят шесть пациентов с ХЛЛ (35 ранее не получавших лечение — группа А и 31 пациент с рецидивирующим и рефрактерным течением — группа В) получали бендамустин (70 мг/м² в 1-й и 2-й циклы), обинутумаб (100 мг в 1-й день, 900 мг во 2-й день, 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг во 2–6-м циклах каждые 28 дней) и венетоклакс (со 2-го цикла с пошаговой 5-недельной эскалацией до 400 мг), после завершения индукционного периода (6 циклов) продолжался прием венетоклакса в дозе 400 мг и введение обинутумаба в дозе 1000 мг до 24 мес. Общий эффект составил 97 % (100 % для группы А и 93 % для группы В), у 6 пациентов была достигнута ПР и у 19 — ПРi, отсутствие МОБ наблюдалось в 89 % случаев при исследовании периферической крови после окончания

индукционного периода. Серьезные нежелательные явления наблюдались в 83 % (в 80 % — 3–4 степени по СТСАЕ и 1 фатальный сепсис), у 5 пациентов развился синдром лизиса опухоли с наличием изменений только в лабораторных показателях [28].

Очень перспективной представляется комбинация венетоклакса с ибрутинибом. Шестьдесят один пациент (29 с рецидивом заболевания — 1-я когорта и 32 ранее не получавших лечение — 2-я когорта) получали ибрутиниб совместно с венетоклаксом. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию не менее 3 месяцев был достигнут эффект: в 1-й когорте из 14 пациентов у 9 констатированы ПР и у 5 — частичные, из 16 пациентов 2-й когорты у 9 были достигнуты ПР и у 7 — частичные. Двадцати четырем процентам пациентов требовалось снижение дозы ибрутиниба, и у 18 % была снижена доза венетоклакса. Наиболее частой причиной редукции доз препаратов была нейтропения, в 11 % случаев развилась фибрилляция предсердий и у 1 пациента был лабораторный СЛО [29].

В исследовании ClARITY, где также изучается эффективность комбинации ибрутиниба и венетоклакса, одной из ключевых целей является оценка возможности достижения на этой терапии глубоких молекулярных ремиссий. Дизайн исследования предполагает вначале прием ибрутиниба в дозе 420 мг в течение 2 мес, а потом к терапии добавляется венетоклакс с еженедельной эскалацией дозы от 10 мг до максимальной 400 мг. Комбинированная терапия продолжается 24 мес, далее при необходимости продолжается прием ибрутиниба. Оценка МОБ в костном мозге проводится через 6 и 12 мес комбинированной терапии методом восьмицветной проточной цитометрии. В исследование включено 50 пациентов с ХЛЛ, у которых развился рецидив заболевания после терапии по схемам FCR или BR. Двадцать пять пациентов получали комбинированную терапию в течение 6 мес и у всех был достигнут эффект: ПР были зафиксированы у 15 (60 %) пациентов, и в 28 % случаев наблюдалось отсутствие МОБ [30].

Клинические рекомендации

Одиннадцатого апреля 2016 г. Департамент контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрил венетоклакс для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ с наличием делеции 17p в качестве 2-й линии терапии на основании исследования II фазы [20].

В рекомендациях Европейского общества онкологии (ESMO) венетоклакс рекомендован для пациентов с ХЛЛ с наличием делеции 17p, у которых по каким-либо причинам невозможна терапия ибрутинибом [31].

В ретроспективном анализе 683 пациентов с ХЛЛ из 9 крупных онкологических центров США, получавших ибрутиниб или иделалесиб, авторы попытались выработать стратегию «терапии спасения» после

неудач лечения блокаторами сигнальных путей. Шестьсот двадцать один пациент получал ибрутиниб, и общий ответ составил 69 %, из них 11 % ПР, 62 пациента получали иделалесиб с частотой общего ответа 81 %, 5 % ПР. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе ибрутиниба составила 35 мес. В результате прогрессирования или неприемлемой токсичности терапии ибрутинибом в дальнейшем пациенты получали альтернативные ингибиторы тирозинкиназ (иделалесиб) или селективный ингибитор белков семейства Bcl-2, и было выявлено преимущество терапии венетоклаксом по сравнению с иделалесибом, общий ответ составил 79 и 46 % соответственно [32].

В другом многоцентровом исследовании было показано, что эффект был получен у 59 из 91 (65 %) пациента, получавшего венетоклак после развития рецидива или рефрактерности на фоне терапии ибрутинибом [33]. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (v. 3.2018) венетоклак в монотерапии рекомендован при рецидивах ХЛЛ (категория 2A), а комбинация венетоклакса и ритуксимаба — как один из предпочтительных режимов при рецидивирующем течении и при наличии делеции

17p и мутации TP53, а также без этих хромосомных aberrаций (категория 1) [22, 23].

В Российской Федерации венетоклак был зарегистрирован в феврале 2018 г. для пациентов с ХЛЛ с наличием делеции 17p или мутации TP53 при неудачах или невозможности терапии ибрутинибом.

Заключение

Достижение большого количества ПР с отсутствием МОБ в периферической крови и костном мозге при лечении больных с неблагоприятным прогнозом, больных с рефрактерным течением и рецидивом заболевания, создание умеренного профиля токсичности путем разработки эффективных протоколов профилактики СЛО, позволяет говорить о венетоклаксе как о высокоэффективном и перспективном препарате в терапии ХЛЛ.

Его место в лечении онкогематологических заболеваний еще до конца не определено. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования по эффективности и безопасности применения венетоклакса при различных онкогематологических нозологиях. И возможно, после завершения исследований клинические рекомендации будут значительно расширены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5. PMID: 20888994.
2. Korsmeyer S.J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80(4):879–86. PMID: 1498330.
3. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Medicine* 1997;3(6):614–620. PMID: 9176486.
4. Anderson M.A., Huang D., Roberts A. Targeting BCL2 for the Treatment of Lymphoid Malignancies. *Semin Hematol* 2014;51(3):219–27. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.05.008. PMID: 25048785.
5. Lessene G., Czabotar P.E., Colman P.M. BCL-2 family antagonists for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(12):989–1000. DOI: 10.1038/nrd2658. PMID: 19043450.
6. Chen L., Willis S.N., Wei A. et al. Differential Targeting of Prosurvival Bcl-2 Proteins by Their BH3-Only Ligands Allows Complementary Apoptotic Function. *Mol Cell* 2005; 17(3):393–403. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.12.030. PMID: 15694340.
7. Anderson M.A., Deng J., Seymour J.F. et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood* 2016;127(25): 3215–24. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688796. PMID: 27069256.
8. Kim R., Emi M., Matsuura K., Tanabe K. Antisense and nonantisense effects of antisense Bcl-2 on multiple roles of Bcl-2 as a chemosensitizer in cancer therapy. *Cancer Gene Therapy* 2007;14(1):1–11. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700986. PMID: 17041564.
9. O'Brien S., Moore J.O., Boyd T.E. et al. 5-Year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5208–5212. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5748. PMID: 19738118.
10. Nguyen M., Marcellus R.C., Roulston A. et al. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1-mediated resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19512–17. DOI: 10.1073/pnas.0709443104. PMID: 18040043.
11. James D.F., Castro J.E., Loriaat O. et al. AT-101, a small molecule Bcl-2 antagonist, in treatment naive CLL patients with high risk features: preliminary results from an ongoing phase I trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl.):6605. DOI: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.6605.
12. van Delft M.F., Wei A.H., Mason K.D. et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell* 2006;10(5):389–99. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.08.027. PMID: 17097561.
13. Mason K.D., Vandenberg C.J., Scott C.L. et al. In vivo efficacy of the Bcl-2 antagonist ABT-737 against aggressive Myc-driven lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(46):17961–17966. DOI: 10.1073/pnas.0809957105. PMID: 19004807.
14. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J. et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res* 2008;68(9):3421–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5836. PMID: 18451170.
15. Roberts A.W., Seymour J.F., Brown J.R. et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory dis-

- ease. *J Clin Oncol* 2012;30(5):488–96. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7898. PMID: 22184378.
16. Wilson W.H., O'Connor O.A., Czuczman M.S. et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol* 2010; 11(12):1149–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70261-8. PMID: 21094089.
 17. Souers A.J., Levenson J.D., Boghaert E.R. et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013; 19(2):202–8. DOI: 10.1038/nm.3048. PMID: 23291630.
 18. Seymour J.F., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Bcl-2 Inhibitor ABT-199 (GDC-0199) Monotherapy Shows Anti-Tumor Activity Including Complete Remissions In High-Risk Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Blood* 2013;122(21):872.
 19. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. The BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) is active and well-tolerated in ultra-high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 2013;98(Suppl 1):473 (Abstract S1146).
 20. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5. PMID: 27178240.
 21. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840. PMID: 29715056.
 22. Jones J., Choi M.Y., Mato A.R. et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 2016;128(22):637.
 23. Jones J.A., Mato A.R., Wierda W.G. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):65–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9. PMID: 29246803.
 24. Brander D.M., Choi M.Y., Roberts A.W. et al. Detailed Safety Analysis of Venetoclax Combined with Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2016;128(22):2033.
 25. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):LBA-2.
 26. Flinn I.W., Gribben J.G., Dyer M.J.S. et al. Safety, Efficacy and MRD Negativity of a Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from a Phase 1b Study (GP28331). *Blood* 2017;130(Suppl 1):430.
 27. Fischer K., Al-Sawaf O., Fink A.M. et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(19):2702–5. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761973. PMID: 28325865.
 28. Cramer P., von Tresckow J., Bahlo J. et al. Bendamustine (B), followed by obinutuzumab (G) and venetoclax (A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): CLL2-BAG trial of the German CLL study group (GCLLSG). *Hematol Oncol* 2017;35(Suppl 2):25–7. DOI: 10.1002/hon.2437_5.
 29. Jain N., Thompson P.A., Ferrajoli A. et al. Combined Venetoclax and Ibrutinib for Patients with Previously Untreated High-Risk CLL, and Relapsed/Refractory CLL: A Phase II Trial. *Blood* 2017;130(Suppl 1):429.
 30. Hillmen P., Munir T., Rawstron A. et al. Initial Results of Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed, Refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY Study): High Rates of Overall Response, Complete Remission and MRD Eradication after 6 Months of Combination Therapy. *Blood* 2017;130(Suppl 1):428.
 31. Eichhorst B., Robak T., Montserrat P. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v78–v4. DOI: 10.1093/annonc/mdv303. PMID: 26314781.
 32. Mato A.R., Hill B.T., Lamanna N. et al. Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in CLL: Results from a Large Multi-Center Study of 683 US Patients. *Blood* 2016;128(22):4400.
 33. Mauro F.R., Foà R. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. *Lancet Oncol* 2018;19(1):7–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30910-5. PMID: 29246804.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.05.18. **Принята в печать:** 01.06.18.

Article received: 07.05.18. **Accepted for publication:** 01.06.18.

Инвазивный аспергиллез и мукомикоз у онкогематологических больных

О.В. Шадривова¹, С.Н. Хостелиди¹, Ю.А. Чудиновских², Н.С. Забиров¹, Ю.В. Борзова¹, Е.А. Десятик¹,
А.Г. Волкова³, М.О. Попова³, И.В. Маркова³, О.С. Успенская⁴, О.С. Ружинская⁴, Т.В. Шнейдер⁴,
Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Л.С. Зубаровская³, Б.В. Афанасьев³, Н.Н. Климов¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго де Куба, 1/28;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49

Контакты: Ольга Витальевна Шадривова olshadr@mail.ru

В ретроспективное многоцентровое исследование в период 2007–2017 гг. включили 59 онкогематологических больных мукомикозом и 541 пациента с инвазивным аспергиллезом. Установлено, что мукомикоз чаще наблюдался у детей и подростков ($p = 0,001$), на фоне более длительного агранулоцитоза ($p = 0,0001$) и лимфоцитопении ($p = 0,001$), а также при развитии реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,0001$). При мукомикозе реже выявляли поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще – придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также диссеминацию процесса (42 % против 8 %, $p = 0,001$). У больных мукомикозом чаще выявляли кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$), а при проведении компьютерной томографии – гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), разрушение ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %). Общая выживаемость в течение 12 нед была значительно ниже у пациентов с мукомикозом (49 % против 81 %, $p = 0,0001$). Неблагоприятные прогностические факторы у пациентов с мукомикозом и инвазивным аспергиллезом: диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). Благоприятные прогностические факторы: у пациентов с мукомикозом – ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$), у больных инвазивным аспергиллезом – ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), терапия вориконазолом ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$).

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, мукомикоз, острый лейкоз, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*

Для цитирования: Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чудиновских Ю.А. и др. Инвазивный аспергиллез и мукомикоз у онкогематологических больных. Онкогематология 2018;13(2):39–47.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47

Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients

O.V. Shadrivova¹, S.N. Khostelidi¹, Y.A. Chudinovskikh², N.S. Zabirov¹, Y.V. Borzova¹, E.A. Desyatik¹,
A.G. Volkova³, M.O. Popova³, I.V. Markova³, O.S. Uspenskaya⁴, O.S. Ruzhinskaya⁴, T.V. Shneyder⁴, T.S. Bogomolova¹,
S.M. Ignatyeva¹, L.S. Zubarovskaya³, B.V. Afanasyev³, N.N. Klimko¹

¹I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1/28 Santiago de Cuba St., 194291 Saint Petersburg, Russia;

²N. Petrov National Medical research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, 197758 Saint Petersburg, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., 197022 Saint Petersburg, Russia;

⁴Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharskogo Prospect, 197022 Saint Petersburg, Russia

In the retrospective multicenter study during 2007–2017 we included 59 oncohematological patients with mucormycosis and 541 patients with invasive aspergillosis. Our study showed that mucormycosis more often developed in children and adolescents ($p = 0.001$), and after «graft versus host» disease development ($p = 0.0001$). Patients with mucormycosis were more immunosuppressed: severe neutropenia was in 88 % vs. 82 %, median duration of neutropenia – 30 days vs. 14 days, $p = 0.0001$, lymphocytopenia – 77 % vs. 65 %, median duration of lymphocytopenia – 25 days vs. 14 days, $p = 0.001$. The main sites of infection were lungs, nevertheless in patients with mucormycosis it was less frequent (73 % vs. 97 %, $p = 0.02$), but more frequent were ≥ 2 organs involvement (42 % vs. 8 %, $p = 0.001$) and paranasal sinuses involvement (15 % vs. 6 %, $p = 0.04$). Typical clinical features of mucormycosis were localized pain syndrome (53 % vs. 5 %, $p = 0.0001$), hemoptysis (32 % vs. 6 %, $p = 0.001$), on lung computed tomography scan – pleural effusion (53 % vs. 7 %, $p = 0.003$), lesions with

destruction (38 % vs. 8 %, $p = 0.0001$) and “a reverse halo” symptom (17 % vs. 3 %). The overall 12-week survival was significantly lower in patients with mucormycosis (49 % vs. 81 %, $p = 0.0001$). In both groups unfavorable prognosis factors were: ≥ 2 organs involvement ($p = 0.0009$) and concomitant bacterial or viral infection ($p = 0.001$ and $p = 0.008$ respectively). In mucormycosis patients favorable prognosis factor was remission of underlying disease ($p = 0.006$), in invasive aspergillosis patients — early bronchoscopy ($p = 0.003$), voriconazole use ($p = 0.0007$) and secondary antifungal prophylaxis ($p = 0.0001$).

Key words: invasive aspergillosis, mucormycosis, acute leukemia, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*

For citation: Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Chudinovskikh Y.A. et al. Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):39–47.

Введение

Инвазивные микозы (ИМ) являются тяжелым осложнением у онкогематологических больных. Основными возбудителями ИМ выступают *Aspergillus* и *Candida spp.*, однако с ростом числа иммунокомпрометированных пациентов все более актуальными становятся инфекции, вызванные мукормицетами [1].

Для инвазивного аспергиллеза (ИА) и мукормикоза характерны сходные факторы риска, клинические и рентгенологические признаки. Вместе с тем мукормикоз и ИА различаются по методам диагностики, профилактики и лечения, а основными методами дифференциальной диагностики этих ИМ остаются прямая микроскопия биосубстратов и гистологическое исследование [1–3].

Публикации, посвященные выявлению различий мукормикоза и ИА, немногочисленны.

Цель исследования — выявление различий между ИА и мукормикозом у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы

Мы сравнили данные созданных в Санкт-Петербурге регистров онкогематологических больных мукормикозом и ИА. Настоящее исследование явилось ретроспективным, в него включили 600 онкогематологических пациентов с ИМ. Первую группу составили 59 больных мукормикозом, возраст которых варьировал от 3 до 74 лет (медиана — 27 лет), из них мужчин — 56 %, 2-ю группу — 541 пациент с ИА возрастом от 1 до 78 лет (медиана — 38 лет), из них мужчин — 57 %. Учитывали более 120 показателей, включающих данные анамнеза заболевания, факторы риска развития ИМ, а также результаты обследования и лечения.

Диагностировали ИМ и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и группой изучения микозов (Mycoses Study Group, MSG) Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) США [4]. Для диагностики микоза всем пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения,

по показаниям — КТ придаточных пазух носа (ППН), магнитно-резонансную томографию, фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции ППН, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала серологическое, микроскопическое и культуральное исследования. Наличие галактотомана в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 — в БАЛ. Из образцов биосубстратов (мокрота, БАЛ, отделяемое из ППН и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор гидроксида калия в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали с использованием люминесцентного микроскопа, отмечали наличие нитей несептированного мицелия, ветвящихся под углом 90°, или септированного мицелия, ветвящегося под острым углом. Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезвоживанию и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори—Грокотта для выявления элементов гриба в тканях.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows v. 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

Анализ демографических показателей показал, что по сравнению с ИА мукормикоз достоверно чаще развивался у детей и подростков: 36 % против 16 % ($p = 0,001$).

При сравнении фоновых онкогематологических заболеваний мы установили, что в группе больных мукормикозом преобладали острые лейкозы: 64 % против 51 % ($p = 0,03$) (табл. 1), в то время как ИА достоверно чаще возникал у больных лимфомами: 14 % против 26 % ($p = 0,03$).

Таблица 1. Фоновые заболевания больных мукормикозом и инвазивным аспергиллезом

Table 1. Underlying diseases in patients with mucormycosis and invasive aspergillosis

Нозология по МКБ-10 Nosology according to ICD-10	Мукормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)		Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)	
	n	%	n	%
ОМЛ AML	23	39	156	29
ОЛЛ ALL	15	25	106	19
НХЛ NHL	4	7	80	15
ЛХ HL	4	7	62	11
ХЛЛ CLL	3	5	28	5
ХМЛ CML	1	2	21	4
МДС MDS	1	2	21	4
ММ MM	1	2	29	5
Другие виды острого лейкоза: ВКЛ, ОнеЛЛ, ОПЛ, ПКЛ, ЭозЛ Other acute leukemia: HCL, ANLL, APL, PCL, EosL	0	0	15	3
АА AA	1	2	9	2
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	4	6	12	2
Другие заболевания: первичный миелофиброз, анемия Фанкони Other diseases: primary myelofibrosis, Fanconi anemia	2	3	3	1

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ММ – множественная миелома; ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз; ОнеЛЛ – острый нелимфобластный лейкоз; ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз; ПКЛ – плазмноклеточный лейкоз; ЭозЛ – эозинофильный лейкоз; АА – апластическая анемия.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; HL – Hodgkin's lymphoma; CLL – chronic lymphocytic leukemia; CML – chronic myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; MM – multiple myeloma; HCL – hairy cell leukemia; ANLL – acute non-lymphoblastic leukemia; APL – acute promyelocytic leukemia; PCL – plasma cell leukemia; EosL – eosinophilic leukemia; AA – aplastic anemia.

Изучение факторов риска показало, что мукормикоз достоверно чаще развивался у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (44 % против 28 %, $p = 0,01$), преимущественно на фоне острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» (42 % против 22 %, $p = 0,0001$) (табл. 2).

Для больных мукормикозом была характерна более выраженная иммуносупрессия: тяжелую нейтропению отмечали в 88 % случаев против 82 % случаев, при этом нейтропения у пациентов 1-й группы была длительнее (медиана ее продолжительности составила 30 дней против 14 дней во 2-й группе, $p = 0,0001$), лимфоцитопению выявили у 77 % пациентов 1-й группы

и у 65 % пациентов 2-й группы, лимфоцитопения также была длительнее у больных мукормикозом (медиана ее продолжительности составила 25 дней против 14 дней во 2-й группе, $p = 0,001$). Стимуляторы кроветворения в постцитостатическом периоде получали 60 и 35 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,0007$).

В период, предшествовавший развитию ИМ, 62 и 95 % больных в 1-й и 2-й группах соответственно получали цитостатическую полихимиотерапию по различным протоколам, среднее число курсов достоверно не различалось в обеих группах (медиана составила 5 и 4 курса соответственно). Глюкокортикостероиды в составе полихимиотерапии или для профилактики

Таблица 2. Факторы риска развития инвазивных микозов

Table 2. Risk factors for invasive fungal infections

Факторы риска и фоновые состояния Risk factors and background conditions	Мукормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)	Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)	p
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, n Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, n	44	28	0,01
Реакция «трансплантат против хозяина», n “Graft versus host” disease, n	42	22	0,0001
Полихимиотерапия, n Polychemotherapy, n	62	95	—
Среднее число курсов полихимиотерапии, n Average number of polychemotherapy courses, n	5	4	—
Агранулоцитоз, n: Agranulocytosis, n: длительность агранулоцитоза (медиана, сут) duration of agranulocytosis (median, days)	88 30	82 14	0,0001
Лимфоцитопения, n: Lymphocytopenia, n: длительность лимфоцитопении (медиана, сут) duration of lymphocytopenia (median, days)	77 25	65 14	0,001
Глюкокортикостероиды, n: Glucocorticosteroids, n: длительность приема глюкокортикостероидов (медиана, сут) duration of glucocorticosteroids therapy (median, days)	66 48	60 15	—

развития реакции «трансплантат против хозяина» применяли у 66 и 60 % пациентов соответственно, однако продолжительность терапии была больше у больных 1-й группы (медиана — 48 дней против 15 дней). У 52 % пациентов 1-й группы мукормикоз был диагностирован через 1–225 дней после развития ИА.

При мукормикозе реже выявляли поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще — придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также диссеминацию процесса (42 % против 8 %, $p = 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3. Клинические варианты инвазивных микозов

Table 3. Clinical variants of invasive mycoses

Локализация поражения Lesion localization	Мукормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)		Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)		p
	n	%	n	%	
Легкие Lungs	43	73	523	97	0,02
Придаточные пазухи носа Paranasal sinuses	10	17	30	6	0,04
Центральная нервная система Central nervous system	6	10	21	4	—
Поражение 2 и более органов Involvement of 2 or more organs	25	42	41	8	0,001

Клинические признаки ИМ в группах в большинстве случаев были неспецифичными. Основными проявлениями были кашель (61 % против 74 %) и повышение температуры тела выше 38,5 °C (89 % против 87 %), характерными клиническими признаками мукормикоза — кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$). При мукормикозе на КТ легких чаще выявляли гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), деструкцию ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %) (рис. 1).

Всем пациентам проводили тест на галактоманнан в различных субстратах. Положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ и/или сыворотке крови,



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной полости. Поражение легких с очагами деструкции у больного мукормикозом
Fig. 1. Chest computed tomography. Lung lesions with destruction in patient with mucormycosis

спинномозговой жидкости был получен у 78 % больных ИА.

Для определения возбудителя ИМ проводили забор материала из очагов поражения. Исследовали БАЛ, промывные воды из ППН, плевральную жидкость, кровь, биоптаты и спинномозговую жидкость, а также проводили гистологическое исследование биоптатов.

При прямой микроскопии исследуемых субстратов ветвящийся под прямым углом несептированный мицелий выявили у 91 % больных мукормикозом, ветвящийся под острым углом септированный мицелий — у 18 % пациентов с ИА (рис. 2).

У больных мукормикозом достоверно чаще выявляли возбудителей при посеве субстратов (65 % случаев против 17 % случаев, $p = 0,0001$). Основными возбудителями мукормикоза были *Rhizopus spp.* (47 %), *Rhizomucor spp.* (28 %) и *Lichtheimia corymbifera* (17 %). Наиболее частыми возбудителями ИА были *A. fumigatus* (43 %), *A. niger* (33 %) и *A. flavus* (17 %) (рис. 3).

При гистологическом исследовании биоптатов операционного или аутопсийного материала чаще подтверждали мукормикоз (41 % против 6 %, $p = 0,0001$) (рис. 4).

Антимикотическую терапию получали 78 и 99 % пациентов соответственно ($p = 0,001$). При мукормикозе наиболее часто применяли позаконазол (49 %), амфотерицин В (42 %), липидный комплекс амфотерицина В (41 %) и каспофунгин (36 %). У 42 % пациентов использовали комбинации антифунгальных препаратов, преимущественно каспофунгина с амфотерицином В или липидным комплексом амфотерицина В. Длительность антифунгальной терапии составила от 1 до 275 дней (медиана — 70 дней).

При ИА наиболее часто применяли вориконазол (74 %), реже — каспофунгин (16 %), липидный комплекс амфотерицина В (11 %), амфотерицин В (10 %),



Рис. 2. Микроскопия бронхоальвеолярного лаважа у больного мукормикозом легких: наличие широкого несептированного мицелия. Окраска калькофлюором белым, $\times 400$

Fig. 2. Bronchoalveolar lavage microscopy in patient with mucormycosis: nonseptate wide hyphae. Calcofluor white staining, $\times 400$

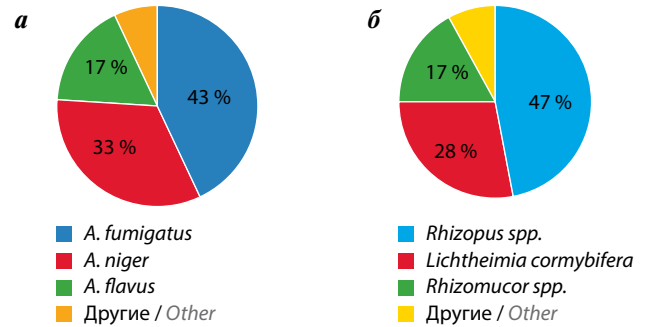


Рис. 3. Этиология инвазивных микозов у онкогематологических больных: а — инвазивный аспергиллез; б — мукормикоз

Fig. 3. Etiology of invasive mycosis in oncohematological patients: a — invasive aspergillosis; б — mucormycosis

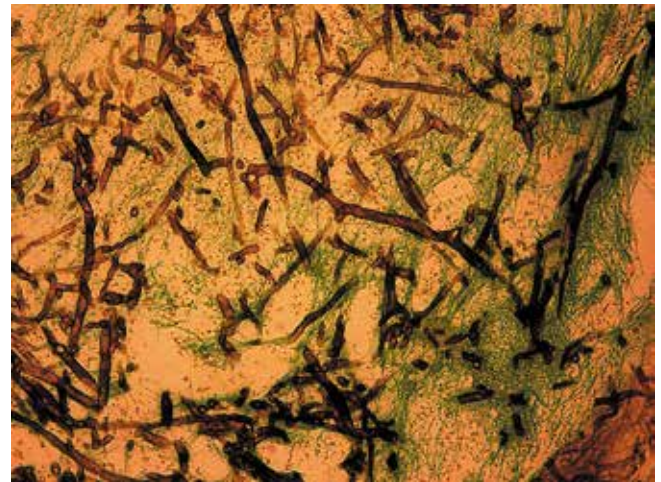


Рис. 4. Мукормикоз с поражением печени у пациента с острым миелоидным лейкозом. Окраска по Гомори–Грокотту, $\times 400$

Fig. 4. Mucormycosis with liver involvement in acute myeloid leukemia patient. Grocott–Gomori's staining, $\times 400$

итраконазол (10 %) и позаконазол (8 %). Комбинированную терапию проводили достоверно реже (8 % случаев, $p = 0,01$). Продолжительность антифунгальной терапии ИА составила от 3 до 380 дней (медиана — 80 дней).

При мукормикозе достоверно чаще проводили хирургическое лечение (37 % против 3 %, $p = 0,0001$): синусотомию, лобэктомию, резекцию ребер, резекцию кишечника, а также некрэктомию кожи и мягких тканей.

При мукормикозе общая выживаемость больных в течение 12 нед была достоверно ниже (49 % против 81 %, $p = 0,0001$) (рис. 5).

Агрессивное течение мукормикоза подтверждает медиана продолжительности жизни больных (2 мес), что достоверно меньше этого показателя у пациентов с ИА (14 мес).

Неблагоприятными прогностическими факторами у больных мукормикозом и ИА были поражение 2 и более органов ($p = 0,0009$), сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). При мукормикозе неблагоприятным

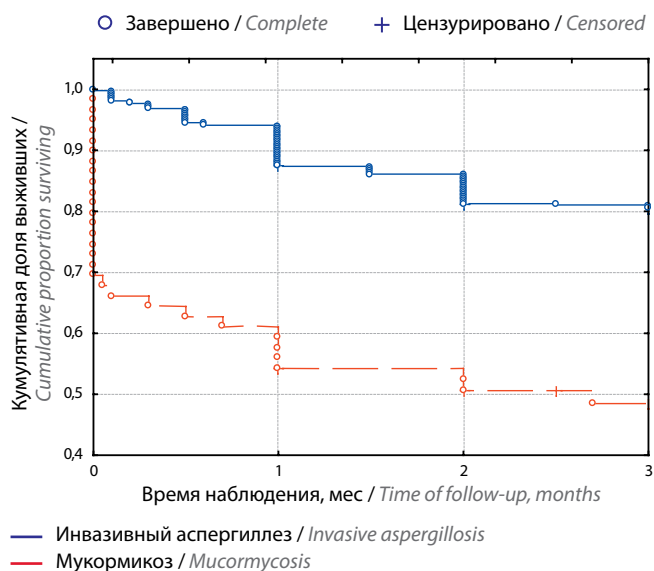


Рис. 5. Общая 12-недельная выживаемость онкогематологических больных с мукормикозом и инвазивным аспергиллезом, рассчитанная по методу Kaplan–Meier

Fig. 5. Kaplan–Meier survival curve for 12-week overall survival in oncohematological patients with mucormycosis and invasive aspergillosis

прогностическим фактором выступало кровохарканье ($p = 0,002$), благоприятным — ремиссия онкогематологического заболевания ($p = 0,006$). При ИА благоприятными прогностическими факторами были ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), использование вориконазола ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$).

Обсуждение

В последние годы отмечен рост числа микотических заболеваний у онкогематологических больных на фоне тяжелой нейтропении и/или проводимой иммуносупрессивной терапии [5, 6]. Это связано с совершенствованием методов диагностики микозов, а также с более «агрессивными» схемами цитостатической терапии, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как «терапии спасения». Известно, что у онкогематологических больных основными ИМ являются ИА и мукормикоз [6–8].

В стационарах Санкт-Петербурга в течение 10 лет зарегистрировано более 500 больных ИА и 59 больных мукормикозом. Анализ демографических данных показал, что среди наших пациентов мукормикоз по сравнению с ИА достоверно чаще развивался у детей (36 % против 16 %). По данным других исследователей, мукормикоз развивался у детей только в 8–13 % случаев [9, 10].

Основными фоновыми заболеваниями в обеих группах были острые лейкозы (64 % против 51 %), при этом мукормикоз чаще развивался у пациентов с острым миелоидным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом. Согласно международным данным, ИА развивается у 50–58 % больных острым лейкозом, мукормикоз — у 74 % [11–13].

Проведенный нами анализ показал, что у большинства больных ИА и мукормикоз развиваются на фоне предшествующего агранулоцитоза и/или лимфоцитопении. Однако у больных мукормикозом данные состояния длились дольше (продолжительность агранулоцитоза — 30 дней против 14 дней ($p = 0,0001$), лимфоцитопении — 25 дней против 14 дней ($p = 0,001$)). Данные европейских регистров также демонстрируют, что мукормикоз гораздо чаще развивается в период длительного (>3 нед) агранулоцитоза [10, 11]. Наше исследование подтвердило, что мукормикоз достоверно чаще развивался после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (44 % против 28 %, $p = 0,001$). Согласно данным последних международных проспективных исследований, реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляют 53 % больных мукормикозом и 10–28 % больных ИА [14–16].

Анализ данных регистров больных ИА и мукормикозом в Санкт-Петербурге и литературных источников показал, что у онкогематологических больных поражение легких является наиболее частой клинической формой как ИА (90–97 %), так и мукормикоза (61–76 %) [11, 17–19]. В то же время для мукормикоза характерно более частое вовлечение в инфекционный процесс ППН, а также поражение 2 и более органов. Так, согласно F. Lanternier и соавт. (2011), диссеминированный мукормикоз наблюдали у 72 % онкогематологических больных, а диссеминированный ИА — только у 5–9 % [11, 20, 21].

Известно, что клинические симптомы ИМ неспецифичны и зависят от клинического варианта инфекции. Поскольку у большинства больных имелось поражение легких, основными клиническими проявлениями были повышение температуры тела и кашель. Характерными признаками мукормикоза были кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$). Эти признаки мукормикоза отмечены и в других публикациях [21, 22].

Один из основных методов диагностики инвазивных микозов — КТ в режиме высокого разрешения. С. Legouge и соавт. (2014) продемонстрировали, что при мукормикозе изменения в легких чрезвычайно быстро прогрессируют: если в первые 0–7 дней чаще наблюдались очаговые изменения, то к 14–25-му дню очаги значительно увеличивались в размерах, а также выявлялись поражение плевры (64 %) и деструкция ткани легких с образованием полостей (36 %). В других исследованиях (J. Jung, 2015) симптом «обратного ореола» достоверно чаще выявляли у больных мукормикозом (54 % против 6 %) [21–23]. Согласно проведенному нами анализу при мукормикозе достоверно чаще, чем при ИА, выявляли гидроторакс (53 %), наличие полостей деструкции легочной ткани (38 %) и симптом «обратного ореола» (17 %).

Выявление возбудителя при микроскопии, посеве и/или гистологическом исследовании необходимо для

диагностики и адекватной терапии ИМ. Зачастую это требует многократного исследования материала из очагов поражения. Наше исследование показало, что у больных мукомикозом достоверно чаще выявляли возбудителя при посеве БАЛ и других субстратов (65 % случаев против 17 % случаев, $p = 0,0001$), а также при гистологическом исследовании. По данным европейских исследователей, возбудителей мукомикоза выделяли более чем у 50 % наблюдаемых больных. J. Guinea и соавт. (2017) выделяли возбудителя у 89 % больных мукомикозом, F. Lanternier и соавт. (2012) — у 55 % [8, 13]. В аналогичных исследованиях лишь у 17–39 % больных ИА был выделен возбудитель [24, 25]. Спектр возбудителей, выделенных у наших пациентов, сходен с данными европейских коллег. Основными возбудителями мукомикоза были грибы рода *Rhizopus*, ИА — *A. fumigatus* [10, 13].

Согласно рекомендациям ECIL-6 для терапии мукомикоза рекомендовано сочетание антимикотической терапии и хирургического удаления очага поражения, а также контроль фоновых состояний (АП). Использование комбинированной терапии мукомикоза показано в качестве «терапии спасения» (ВІІІ) [2]. Хирургическое лечение рекомендовано при риноцеребральном мукомикозе, поражении кожи и мягких тканей, локализованном мукомикозе легких [26]. В нашем исследовании у больных мукомикозом хирургическое лечение применяли достоверно чаще (37 % против 3 %, $p = 0,0001$). Также при мукомикозе достоверно чаще использовали комбинированную антимикотическую терапию (42 % против 8 %, $p = 0,01$).

В соответствии с международными рекомендациями ECIL-6 и ESCMID-ECMM-ERS препаратами выбора для лечения ИА являются вориконазол и изавуконазол [2, 3, 27]. Наши пациенты получали преимущественно вориконазол (74 %).

В последние годы отмечено улучшение показателей выживаемости больных ИА [20, 25, 27, 28]. Согласно нашим данным, общая выживаемость гематологических больных с ИА в течение 90 дней составила 81 %. По данным L. Pagano и соавт. (2010), выживаемость гематологических больных с ИА в течение 120 дней составляла 67 % [24]. В аналогичном исследовании во Франции выживаемость пациентов с ИА в течение 90 дней составила 58 % [20]. Общая 12-недельная выживаемость выживаемость гематологических пациентов с мукомикозом была ниже таковой больных ИА и составила 50 %. Эти данные сопоставимы с результатами исследования F. Lanternier и соавт. (2012), которые показали, что общая выживаемость гематологических больных с мукомикозом в течение 90 дней

составила 40 % и фактором, негативно влияющим на прогноз заболевания, была диссеминация грибковой инфекции [10]. J. Guinea и соавт. (2017) опубликовали данные о 47 % выживаемости больных мукомикозом в Испании [13].

По данным наших регистров неблагоприятными прогностическими факторами у больных мукомикозом и ИА были диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). У больных мукомикозом неблагоприятным прогностическим фактором было кровохарканье ($p = 0,002$), благоприятным — ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$). Благоприятными прогностическими факторами у пациентов с ИА, как было сказано выше, выступали ранняя бронхоскопия ($p = 0,003$), использование вориконазола ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$). Эти данные аналогичны результатам европейских исследований [10, 13, 20, 24, 28].

Выводы

- 1) Мукомикоз чаще возникает у детей и подростков ($p = 0,001$), на фоне более длительного агранулоцитоза ($p = 0,0001$) и лимфоцитопении ($p = 0,001$), а также при развитии реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,0001$).
- 2) При мукомикозе реже возникает поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще — придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также поражение 2 и более органов (42 % против 8 %, $p = 0,001$).
- 3) При мукомикозе чаще выявляли кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$), а также такие КТ-признаки, как гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), деструкция ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %).
- 4) Общая выживаемость в течение 12 нед была меньше у пациентов с мукомикозом (49 % против 81 %, $p = 0,0001$).
- 5) Благоприятный прогностический фактор при мукомикозе — ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$), при ИА — ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), терапия вориконазолом ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$). Неблагоприятные прогностические факторы при мукомикозе и ИА: диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно).

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

1. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N. et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;56(Suppl 1):93–101. DOI: 10.1093/mmy/myx101. PMID: 29538730.
2. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900. PMID: 28011902.
3. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arkan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. PMID: 29544767.
4. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
5. Lewis R.E., Cahyane-Zuniga L., Leventakos K. et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013;56(6):638–45. DOI: 10.1111/myc. 12081. PMID: 23551865.
6. Mariette C., Tavernier E., Hocquet D. et al. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):586–93. DOI: 10.1080/10428194.2016.1204652. PMID: 27397551.
7. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263. PMID: 20218877.
8. Kurosawa M., Yonezumi M., Hashino S. et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012;96(6):748–57. DOI: 10.1007/s12185-012-1210-y. PMID: 23111539.
9. Kontoyiannis D., Hongbo Y., Jinlin S. et al. Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):730. DOI: 10.1186/s12879-016-2023-z. PMID: 27905900.
10. Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G. et al. A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 1):S35–43. DOI: 10.1093/cid/cir880. PMID: 22247443.
11. Lestrade P., van der Velden W., Bouwman F. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in patients with haematological malignancies: a single-centre retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(5):1389–94. DOI: 10.1093/jac/dkx527. PMID: 29394399.
12. Babor F., Schuster F., Mackenzie C. et al. Invasive aspergillosis in pediatric oncology patients: a rare event with poor prognosis-case analysis to plan better targeted prophylactic or therapeutic measurement. *Klin Padiatr* 2012;224(3):160–5. DOI: 10.1055/s-0032-1304625. PMID: 22504775.
13. Guinea J., Escribano P., Vena A. et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS ONE* 2017;12(6):e0179136. DOI: 10.1371/journal.pone. 0179136. PMID: 28591186.
14. Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5018–21. DOI: 10.1128/AAC.00536–11. PMID: 21876046.
15. Lafaurie M., Lapalu J., Raffoux E. et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1191–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03050.x. PMID: 19735276.
16. Steinbach W.J., Marr K.A., Anaissie E.J. et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH alliance registry. *J Infect* 2012;65(5):453–64. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.08.003. PMID: 22898389.
17. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Popova M.O. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses* 2014;57(Suppl 3):91–6. DOI: 10.1111/myc.12247. PMID: 25187314.
18. Saegeman V., Maertens J., Ectors N. et al. Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital. *Medical Mycology* 2010;48(2):245–54. DOI: 10.3109/13693780903059477. PMID: 19568978.
19. Клишко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадринова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология* 2017;12(2):14–22. [Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(2):14–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22.
20. Nicolle M.C., Bénet T., Thiebaut A. et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica* 2011;96(11):1685–91. DOI: 10.3324/haematol. 2011.044636. PMID: 21791468.
21. Jung J., Kim Y., Lee H.J. et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):684. DOI: 10.1016/j. cmi. 2015.03.019. PMID: 25882362.
22. Legouge C., Caillot D., Chrétien M.L. et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014;58(5):672–8. DOI: 10.1093/cid/cit929. PMID: 24352351.
23. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011;52(9): 1144–55. DOI: 10.1093/cid/ cir122. PMID: 21467021.
24. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95(4):644–50. DOI: 10.3324/haematol.2009.012054. PMID: 19850903.
25. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K. et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus Aspergillus* species. *Medicine (Baltimore)*

- 2017;96(49):e8841. DOI: 10.1097/MD.00000000000008841. PMID: 29245249.
26. Herbrecht R., Patterson T.F., Slavin M.A. et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin b for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. Clin Infect Dis 2015;60(5):713–20. DOI: 10.1093/cid/ciu911. PMID: 25414266.
27. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A. et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387(10020):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. PMID: 26684607.
28. Zeidner J.F., Karp J.E., Blackford A.L. et al. Phase I clinical trials in acute myeloid leukemia: 23-year experience from Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2016;108(3). DOI: 10.1093/jnci/djv335. PMID: 26553781.

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

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

Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропозз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации

В.Б. Ларионова¹, И.С. Крысанов^{2,3}, А.В. Снеговой¹, П.А. Зейналова¹, В. С. Крысанова⁵, В.Ю. Ермакова⁴

¹ФГБУ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115446 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

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

⁵ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Минская 12, к. 2

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Современное противоопухолевое лечение благодаря интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. Повышение эффективности в современной онкологии действительно существует, однако снижение частоты осложнений, к сожалению, далеко от реальности. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного. Своевременное проведение современных и адекватных программ профилактики и лечения этих осложнений определяет понятие «поддерживающая терапия», которая обеспечивает не менее половины эффективности противоопухолевого лечения.

На сегодняшний день по данным большинства исследований наиболее частыми осложнениями противоопухолевой терапии являются гематологические, в частности — анемии. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотранфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз. Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни, а также отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни онкологических больных, поскольку гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии, лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и неоплазии, которые затрудняют контроль опухолевого роста. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей. Современная стратегия лечения анемии не должна определяться только восполнением уровня гемоглобина при достижении его критических концентраций (2–4-я степень анемии), а должна рассматриваться как активная профилактика снижения уровня гемоглобина. Рекомбинантные формы человеческого эритропоэтина и внутривенные формы препаратов железа должны быть наиболее востребованными методами коррекции в повседневной практике.

Высокая стоимость комплексной терапии анемии, социальная значимость онкологических заболеваний обуславливают необходимость фармакоэкономического анализа применения зарегистрированных в России эритропозз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и оптимизации имеющихся схем лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями с целью снижения затрат бюджета здравоохранения. В настоящее время на территории Российской Федерации реализуется активная программа по импортозамещению в поддержку развития российской фармпромышленности и обеспечения населения более доступной лекарственной помощью при сохранении ее качества и эффективности. Необходимость решения этих вопросов и эффективное применение отечественного биологического аналога эпоэтина альфа при анемии послужили поводом к выполнению сравнительного клинико-экономического анализа. Были выбраны препараты, различающиеся по фармакокинетическим свойствам: Эральфон® — аналог эпоэтина альфа и дарбэпоэтин альфа — Аранесп®.

В исследовании была построена модель оказания помощи взрослым онкологическим пациентам с анемией, получающим химиотерапию. Модель учитывает различные варианты терапии с применением ЭСП. Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении ЭСП короткого действия — эпоэтина альфа — 131 609 руб. по сравнению с ЭСП длительного действия — дарбэпоэтин альфа (245 159,2 руб.), т. е. разница составляет 113 550,2 руб. (–46 %) в пользу применения эпоэтина альфа.

С точки зрения фармакоэкономического анализа лечение анемии препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) предпочтительно по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (Аранесп®) у взрослых онкологических больных с немеллоидными злокачественными новообразованиями в условиях реальной клинической практики на территории РФ, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

Ключевые слова: немиелоидные злокачественные новообразования, поддерживающая терапия, анемия, ЭСП, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, анализ «минимизации затрат», фармакоэкономика, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармако-экономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. Онкогематология 2018;13(2):48–61

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61

Rational supportive therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation

V.B. Larionova¹, I.S. Krysanov^{2,3}, A.V. Snegovoy¹, P.A. Zeinalova¹, V.S. Krysanova⁴, V.Yu. Ermakova⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, 115446 Moscow, Russia;

²Institute of Medical and Social Technologies of Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, 125080 Moscow, Russia;

³Research Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics;
21/6 Novomytishinsky prospect, Mytishchi, 141008 Moscow region, Russia;

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

⁵Scientific and Practical Center for Clinical Research and Health Technology Assessment of Moscow Health Care Department;
12, bldg. 2, Minskaya St., 121096 Moscow, Russia

Modern anticancer therapy due to its intensity and molecular biology orientation allows achieving higher efficiency and theoretically reducing the incidence of complications. However, the increase in efficacy in the modern oncology really exists, but reducing complication frequency, unfortunately, is far from being solved. In many respects the problems of diagnosis, treatment and complications monitoring are associated with the impact on the complex physiological processes occurring in oncological patient. Timely implementation of modern and adequate programs for the prevention and treatment of these complications defines the concept of “supportive therapy”, which provides at least half the effectiveness of antitumor treatment.

To date, according to most studies, the most frequent complications of antitumor therapy are hematologic, in particular — anemia. In clinical practice, blood transfusions, recombinant human erythropoietins, hemopoiesis stimulating cofactors are used to correct this type of complications. The need for anemia treatment is determined by its negative impact on quality of life, as well as a negative prognostic impact on the life expectancy of cancer patients, because hypoxia of tumor tissue can be associated with resistance to chemo- and radiation therapy, the stimulation of genetic mutations and neoangiogenesis, which make it difficult to control of tumor growth. In numerous studies using multivariate analysis confirmed the association of low hemoglobin levels and/or tumor tissue hypoxia with worsening prognosis and overall survival in many types of tumors. The modern anemia treatment should not be determined only by increased in hemoglobin level, but should be considered as an active prophylaxis for its reducing. Recombinant forms of human erythropoietin and intravenous forms of iron preparations should be the most popular correction methods in everyday practice.

The high cost of complex anemia therapy and the social significance of oncological diseases necessitate a pharmaco-economic analysis of registered in Russia erythropoietin preparations and the optimization of existing anemia treatment regimens in cancer patients in order to reduce the expenditures of the health budget. At present, an active import substitution program is underway in the Russian Federation to support the development of the Russian pharmaceutical industry and provide the population with more affordable medicines while maintaining its quality and efficiency. The need to address these issues, and the effective use of the domestic biological analogue epoetin alfa, served as an excuse for performing a comparative clinical and economic analysis. They were selected drugs that differ in pharmacokinetic properties: Eralfon® — analogue of epoetin alfa and Aranesp® — darbepoetin alfa.

The treatment model of adults oncological patients with anemia receiving chemotherapy was created, which takes into account various therapies using erythropoietin preparations. The total therapy cost for an oncological patient with anemia is less when using short-acting erythropoietin — epoetin alfa — 131 609 rubles in comparison with the long-acting erythropoietin — darbepoetin alfa — 245 159.2 rubles, the difference was 113 550.2 rubles (–46 %) in favor of the epoetin alfa.

According to pharmaco-economic analysis, the treatment of anemia with a Russian-produced drug epoetin alfa (Eralfon®) is preferred in comparison to darbepoetin alfa (Aranesp) in adult cancer patients with nonmyeloid malignancies in the Russian Federation, as it allows increasing the number of treated patients at a cost reduction.

Key words: non-myeloid malignancies, supportive care, anemia, erythropoietin, epoetin alfa, darbepoetin alfa, “cost minimization” analysis, pharmacoeconomics, pharmaco-economic analysis

For citation: Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V. et al. Rational maintenance therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):48–61

Введение

В последние годы повысилась эффективность лечения больных со злокачественными новообразованиями. Результатом этого стало как значимое повышение общей выживаемости (Globocan, 2008; IARC, 2010), так и своевременное проведение современных и адекватных программ поддерживающей терапии. Важность и сложность проведения адекватной поддерживающей терапии высока, о чем свидетельствует создание в 1991 г. Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), функционирование которой построено на мультидисциплинарных принципах и подходах. В работе ассоциации используется опыт не только онкологов, но и специалистов практически во всех областях медицины. Основными задачами MASCC стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу и объединение всех врачей, принимающих участие не только в лечении онкологических больных, но и коррекции осложнений [1]. В 2008 г. MASCC публикует официальный термин «supportive care» («поддерживающая терапия»). В это понятие входят профилактика и лечение осложнений, возникающих как в результате развития злокачественного заболевания, так и при проведении противоопухолевого лечения. Коррекция этих состояний включает восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации [2]. В течение последних лет в нашей стране разработаны основные направления поддерживающей терапии. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ, что позволяет пациенту пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов на всех этапах лечения и обеспечивает не менее половины успеха излечения таких больных [3].

Негативной стороной химиотерапии по-прежнему остаются многочисленные осложнения. Низкая селективность большинства противоопухолевых препаратов служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия. Практически все противоопухолевые препараты, включая таргетные, воздействуют на тот или иной росток кроветворения. Механизм связан с воздействием на клетки-предшественники гемопоэза с повреждением стромы и микроокружения костного мозга [4]. В большинстве случаев миелодепрессия проявляется очередностью изменений в периферической крови: вначале нейтропения/лейкопения, затем тромбоцитопения и анемия.

Анемия — снижение содержания гемоглобина (<12 г/дл) и числа эритроцитов в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребности тканей в кислороде [5].

Встречается у 30–90 % онкологических больных [6]. Ее частота зависит от стадии и типа опухоли [7]. При солидных опухолях развитие анемии наблюдается у 40 % больных и у 54 % пациентов при проведении химио- или лучевой терапии. При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70 % больных [8, 9]. При проведении химиотерапии частота анемии зависит от режима лечения: интервала и применения препаратов платины, гемцитабина, кабацитаксела, доцетаксела, энзалутамида [10–13]. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатиков усиливается с каждым курсом химиотерапии. Это подтверждено также результатом исследования ECAS, в котором показано, что доля пациентов с анемией до начала лечения составляла 19,5 %, а к 5-му курсу их число увеличивалось до 46,7 % [8].

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни, а также отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни онкологических больных, поскольку гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии и лучевой терапии и стимуляцией генетических мутаций и неоангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста [14]. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей [9]. По данным метаанализа 60 исследований показано увеличение риска смерти при лимфоме на 67 %, при раке легкого — на 19 %, при раке предстательной железы — на 47 %, при опухолях головы и шеи — на 75 % [15].

Эффективное лечение анемии может привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями; теоретически — к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Трансфузия эритроцитарной массы (ЭМ) долгое время была единственным и эффективным методом лечения анемии. Достоинствами трансфузии ЭМ являются:

- быстрое достижение эффекта (увеличение уровня гемоглобина и снижение усталости),
- относительно недорогая цена [16].

К недостаткам относятся:

- трудности заготовки компонентов крови;
- кратковременность эффекта (необходимы частые повторные трансфузии ЭМ);
- трансфузиологические и иммунологические реакции;
- возможность передачи вирусной инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, вирус Эпштейна—Барр и др.);
- бактериальная контаминация донорской крови;

- перегрузка железом (при частых гемотрансфузиях, например при миелодиспластическом синдроме);
- увеличение числа тромбоэмболических осложнений;
- возможные рецидивы злокачественной опухоли.

Настороженность в отношении переливания ЭМ и результатов лечения у онкологических больных показана при анализе 2 исследований, DAHANCA 5 и 7 ($n = 1166$). В анализ включены данные пациентов, получавших лучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи с низким уровнем гемоглобина (<13 г/дл для женщин и $<14,5$ г/дл для мужчин) до начала лечения. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получавшие и не получавшие трансфузию ЭМ. Общая выживаемость оказалась выше в группе пациентов с низким уровнем гемоглобина без гемотрансфузии по сравнению с больными, получавшими переливание ЭМ для поддержания «высокого» уровня гемоглобина (36 % против 28 %, $p = 0,07$) [17]. На сегодняшний день окончательно связь между гемотрансфузиями и выживаемостью больных, а также риском рецидива опухоли не установлена, однако одной из гипотез, объясняющих такую возможность, является развитие так называемого TRIM-эффекта (tumor related immunomodulation, опухоль-зависимая иммуномодуляция). Он представляет собой мультифакторный иммунологический феномен, индуцированный лейкоцитами донора, микрочастицами (например, эктосомами) и факторами роста [18].

Ситуация с гемотрансфузией, одним из самых эффективных методов коррекции анемии, изменилась после того, как в 1983 г. Fu-Kuen Lin впервые изолировал и клонировал ген человеческого эритропоэтина. После этого путем внедрения человеческого гена эритропоэтина (локализованного у человека на 7-й хромосоме в области 11q-12q) в овариальные клетки хомяков был синтезирован рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО).

Использование лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов. Эффективность применения рчЭПО в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных показана в метаанализе J. Bohlius et al. [19]. Применение эритропоэтинов снизило трансфузии эритроцитарной массы на 36 % (относительный риск (RR) = 0,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,60–0,68) в результате улучшения гематологического ответа (RR = 3,43; 95 % ДИ = 3,07–3,84). В метаанализе других 52 исследований продемонстрировано, что применение рчЭПО у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии способствует улучшению качества жизни [19]. Однако отмечено увеличение (RR 1,48–1,69) риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [20–25] и смерти при уровне гемоглобина >12 г/дл. При исключении этих данных из анализа

риск смерти от ТЭО не отличался (RR = 0,91) от такового в группе плацебо [26]. Зависимость риска ТЭО от уровня гемоглобина при применении рчЭПО продемонстрирована и в обзоре комитета по онкологическим препаратам (Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC). При уровне гемоглобина 13 г/дл относительный риск ТЭО составлял RR = 0,7; при 13–14 г/дл RR = 1,7; при 15 г/дл RR = 1,92 [27]. Во избежание этого грозного осложнения при назначении рчЭПО [26] уровень гемоглобина должен быть не более 12 г/дл, а также необходимо проводить мониторинг показателей гемоглобина у пациентов с быстрым повышением уровня гемоглобина (более 1 г/дл за 14 дней).

Назначение рчЭПО на фоне химиотерапии должно быть тщательно обдумано у пациентов группы риска [5]:

- с тромбозом в анамнезе,
- после оперативного лечения,
- при длительной иммобилизации или ограниченной активности,
- у больных с множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами.

В исследовании J. Glaspy et al. на основании метаанализа 60 исследований установлено увеличение риска прогрессирования опухоли на 1 % при использовании рчЭПО (RR = 1,01; 95 % ДИ = 0,90–1,14) у онкологических больных с анемией [21]. При исключении из этого анализа исследований, где эритропоэтины применяли не по показаниям (паллиативная помощь или вне химиотерапии), риск прогрессирования опухоли перестал отличаться от такового в группе плацебо (RR = 0,95; 95 % ДИ = 0,85–1,06) [21]. В исследовании R. Delarue et al. ($n = 602$) оценивали лечение по схеме R-CHOP ± дарбэпоэтин пациентов, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [27]. Выживаемость без прогрессирования была выше в группе дарбэпоэтина (66 % против 58 % в группе плацебо – RR = 0,77; 95 % ДИ = 0,59–0,99; $p = 0,04$) с тенденцией к увеличению общей выживаемости (HR = 0,81; 95 % ДИ = 0,60–1,09; $p = 0,16$) [27].

В ноябре 2014 г. в Великобритании состоялось заседание комиссии The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), определяющей и регулирующей использование препаратов для лечения больных на основании данных клинических исследований. Одним из важных решений стало отклонение ограничений для использования эритропоэтинов у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии [28].

Показанием к назначению эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) служит терапия клинически значимой анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) [29] одобрено 2 типа ЭСП – эпоэтин альфа

Таблица 1. Рекомендации Российского общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии — RASSC [2]

Table 1. Recommendations of the Russian Society of Supportive care in Oncology — RASSC [2]

Параметр Parameter	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	Эпоэтин бета Epoetin beta	Эпоэтин тета Epoetin theta	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa
Начальная доза (вводится подкожно) Initial dose (subcutaneously)	150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 12 000 МЕ 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю 150 IU/kg 3 times a week, 12,000 IU 3 times a week, 40,000 IU once a week	30 000 МЕ 1 раз в неделю 30,000 IU once a week	20 000 1 раз в неделю 20,000 IU once a week	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю, 500 мкг 1 раз в 3 нед 2.25 µg/kg once a week, 500 µg once every 3 weeks
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина* Dose reduction when the target hemoglobin level is reached*	25–50 % дозы 25–50 % of the dose			
Остановка в назначении Pause in use	Уровень гемоглобина более 130 г/л — остановка до уровня менее 120 г/л The hemoglobin level more than 130 g/L — pause to less than 120 g/L			
Отмена препарата Discontinuation	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) After finishing chemotherapy, or if there is no response after 8 weeks of treatment (remains a need for blood transfusions)			

*Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л.

*Achieving a hemoglobin level of 120 g/L or an increase in hemoglobin level by more than 20 g/L.

(в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю) и дарбэпоэтин альфа (в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед). По отечественным рекомендациям Российского общества клинической онкологии [30] используются ЭСП: короткого действия — эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, и ЭСП длительного действия — дарбэпоэтин альфа (табл. 1).

Одной из наиболее важных составляющих частей реформы Российского здравоохранения является реорганизация системы лекарственного обеспечения и оптимизация диагностики. Новые технологии, позволяющие проводить отбор необходимых препаратов и диагностических методов, становятся особенно актуальными в условиях дефицита финансирования (Таббасова Л.А., 2006). В настоящее время система рационального и оптимального применения лекарственных препаратов и диагностических процедур, а также величина затрат на поддерживающую терапию онкологических больных требуют комплексного клинко-экономического анализа. На территории Российской Федерации ведется активная программа по импортозамещению в поддержку развития российской фармпромышленности и обеспечения населения более доступной лекарственной помощью при сохранении ее качества и эффективности [31–33]. Необходимость решения этих вопросов и эффективное применение отечественного биологического аналога эпоэтина альфа при анемии послужили поводом к выполнению сравнительного клинко-экономического анализа. Были выбраны препараты, различающиеся по фармакокинетическим свойствам:

Эральфон® — аналог эпоэтина альфа и дарбэпоэтин альфа — Аранесп®.

Цель исследования — определить наиболее предпочтительный ЭСП при анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, используя метод фармакоэкономического анализа «минимизация затрат».

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

- проведен поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа при анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;
- проведена оценка клинических подходов ведения взрослых онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию в Российской Федерации;
- разработана клинко-экономическая модель с учетом различных подходов оказания помощи взрослым онкологическим больным с анемией, которым проводится противоопухолевое лечение;
- проведен анализ прямых медицинских затрат при использовании сравниваемых схем лечения взрослых онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии;
- проведен сравнительный клинко-экономический анализ различных режимов терапии анемии ЭСП у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;

— проведен анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров в рамках фармакоэкономического исследования с учетом реальной клинической практики.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «минимизация затрат» (cost-minimization analysis, CMA).

Гипотеза исследования

Применение биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства является экономически оправданным по сравнению с дарбэпоэтином альфа (при схожей эффективности) при анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по сравнению эффективности и безопасности применения различных ЭСП (эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа) для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Источники данных

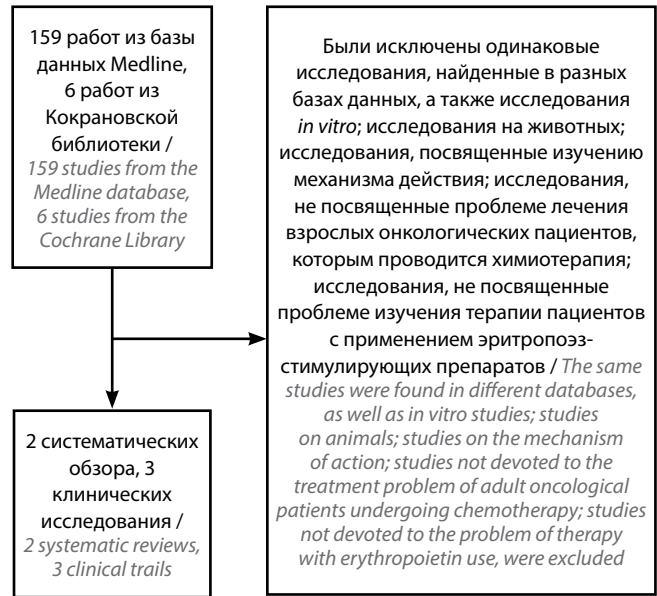
1. Кокрановская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Issue 7 of 12, July 2017) (www.thecochranelibrary.com).

2. Электронная база данных Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевыми словами поиска являлись: “epoetin alfa”, “darbepoetin alfa”, “cancer”. Для поискового запроса в базе данных Medline было найдено 159 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 6. Дальнейший ход отбора публикаций отображен на рисунке.

В ходе анализа литературы было отобрано 2 систематических обзора — Forbes C.A. et al., 2014 [34], Crathome L. et al., 2016 [35] и 3 клинических исследования:

- 1) проспективное мультицентровое открытое исследование Gabrilove J.L. et al., 2001, в котором проводилась оценка эффективности и безопасности применения различных режимов дозирования эпоэтина альфа — 40 000 МЕ 1 раз в неделю и 12 000 МЕ 3 раза в неделю. В исследование были включены 3012 пациентов. Показано, что применение эпоэтина альфа в исследуемых дозировках по своей эффективности и безопасности равнозначны [36];
- 2) проспективное обсервационное мультицентровое исследование Pashos C.L. et al., 2012 [37], в котором проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг;
- 3) рандомизированное открытое исследование D.P. Steensma, 2015 [38], в котором проводилось



Методика отбора исследований
Methods of selecting studies

сравнение различных режимов дозирования эпоэтина альфа и дарбэпоэтина в дозе 500 мкг.

Не было найдено публикаций прямых сравнительных исследований применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®). В настоящем исследовании было сделано допущение об экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности, полученных по результатам исследований оригинальных литературных публикаций [36–38].

Исходя из гипотезы исследования анализ проводился фармакоэкономическим методом «минимизация затрат». Данный метод является частным случаем анализа «затраты—эффективность», при котором производят сравнительную оценку 2 и более технологий, имеющих идентичную эффективность и безопасность, но разную стоимость [39].

Для расчета применялась формула

$$CMD = DC1 - DC2,$$

где CMD (cost-minimization difference) — показатель разницы затрат;

DC1 и DC2 (direct costs) — прямые затраты на применение 1-й и 2-й технологий.

Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым пациентам с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающим химиотерапию и различные режимы ЭСП (эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа) для лечения анемии. Модель строилась в расчете на 1 пациента. Временной горизонт моделирования составил для эпоэтина альфа 8,7 нед, для дарбэпоэтина альфа — 8,8 нед [37].

Таблица 2. Расчет затрат курса терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами

Table 2. Costs calculation of erythropoietin therapy course

Название лекарственного препарата Name of medicinal product	МНН INN	Форма выпуска Release form	Кол-во единиц в упаковке Number of units per pack	Путь введения Route of administration	Режим дозирования Dosing regimen	Стоимость 1 единицы, руб. The cost of 1 unit, rubles	Стоимость курса терапии, руб. The cost of therapy course, rubles
Эральфон® Eralfon®	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	12000 МЕ 12000 IU	1	Подкожно Subcutaneously	3 раза в неделю 3 times a week	4719	123 165,9
Аранесп® Aranesp®	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	500 мкг 500 µg	1	Подкожно Subcutaneously	1 раз в 3 нед Once in 3 weeks	80 300,5	235 548,0

Общая характеристика модели

Взрослый онкологический пациент с анемией по показаниям получал:

- 1-й вариант: эпоэтин альфа в дозе 12000 МЕ 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. Данный режим по своей эффективности и безопасности сопоставим с режимом дозирования 40000 МЕ 1 раз в неделю и позволяет обеспечить больше возможностей для коррекции получаемой дозы препарата в зависимости от ответа на терапию [36],
- 2-й вариант: дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед в виде подкожных инъекций.

При построении модели не учитывались показатели клинической эффективности, так как было сделано допущение о сопоставимой эффективности анализируемых препаратов. С учетом подкожного введения обоих лекарственных препаратов и после предварительного обучения врачом пациент может проводить инъекции самостоятельно. Для оценки клинической составляющей ведения онкологических пациентов с анемией, принимающих ЭСП (эпоэтин альфа или дарбэпоэтин альфа) был проведен опрос экспертов в Российской Федерации и получена информация:

- о продолжительности курса терапии ЭСП,
- частоте изменения дозы ЭСП,
- частоте проведения заместительной гемотрансфузионной терапии,
- частоте возникновения тромбоэмболических явлений,

- частоте артериальной гипертензии,
- частоте миалгии.

В ходе проведения исследования определены значения составляющих анализа затрат при применении эпоэтина альфа в сравнении с применением дарбэпоэтина альфа. В данном исследовании учтены прямые затраты, включающие:

- стоимость курса лечения ЭСП (вместе с затратами на контроль терапии);
- стоимость заместительной гемотрансфузионной терапии (вместе с затратами на введение);
- затраты на купирование нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом ЭСП.

Затраты на курс терапии рассчитывались с учетом средней продолжительности лечения, определенной в рамках клинического исследования Pashos C.L. et al., 2012 [37]. Для расчета затрат были использованы предельные оптовые цены (с налогом на добавленную стоимость (НДС)) для г. Москвы. Кроме того, анализируемые лекарственные препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что требовало проведения дополнительных расчетов с учетом зарегистрированных предельных отпускных цен производителей. Согласно постановлению правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. № 163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП», для лекарственных препаратов стои-

Таблица 3. Частота развития нежелательных явлений [13, 14]

Table 3. The incidence of adverse events [13, 14]

МНН INN	Тромбоэмболические явления, % Thromboembolic events, %	Артериальная гипертензия, % Arterial hypertension, %	Миалгия, % Myalgia, %
Эпоэтин альфа Epoetin alfa	8,1	27,7	10
Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	8	31	20

Таблица 4. Сопутствующие затраты у онкологических больных при лечении анемии

Table 4. Concomitant costs for anemia treatment in cancer patients

Затраты Costs	Тариф Tariff	Стоимость, руб.* Cost, rubles*	Эпоэтин альфа Epoetin alfa		Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	
			частота за период лечения [10] frequency during treatment [10]	итого на курс, руб. total for the course, rubles	частота за период лечения [10] frequency during treatment [10]	итого на курс, руб. total for the course, rubles
Проведение заместительной гемотрансфузии Blood transfusion	Апластическая анемия (негематологический стационар), № 64 050 Aplastic anemia (non- hematological hospital), No. 64 050	11 473,37	13,90 %	1 595	22,50 %	2 581,51
Мониторинг терапии Therapy monitoring	Прием врача-гематолога лечебно-диагностический, первичный амбулаторный, № 1081 Reception of hematologists, primary, outpatient, No. 1081	153,08	6,7	1 025,6	8,1	1 240

*Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2017 г.

*Tariff agreement for the payment of medical assistance provided by the Moscow territorial program (compulsory health insurance) for 2017.

мостью свыше 500 руб. торговая надбавка (ТН) составляет 10 % [40]. НДС для лекарственных препаратов в Российской Федерации составляет 10 % (льготное налогообложение).

Для базовых расчетов использовались следующие данные о ценах на лекарственные препараты (с учетом НДС и ТН):

— для Эральфона® (раствор для внутривенного и подкожного введения, 40 000 МЕ; 0,3 мл (12 000 МЕ) № 1) — 4719 руб.;

— для Аранеспа® (раствор для инъекций 0,5 мг, 1 мл № 1) — 80 300,5 руб.

Стоимость курса препаратов рассчитывалась с учетом дозировок, установленных официальной инструкцией по применению препаратов [41, 42] (табл. 2). Для эпоэтина альфа был выбран режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в неделю, для дарбэпоэтина — 500 мкг 1 раз в 3 нед.

Отдельно учитывался профиль безопасности препаратов. Для оценки затрат на лечение из официальных инструкций по применению были определены наиболее значимые и частые НЯ [41, 42]. Согласно рекомендациям NCCN [29], при применении ЭСП статистически значимо возрастает риск возникновения таких НЯ, как ТЭО, артериальная гипертензия и миалгия (табл. 3).

Затраты на проведение заместительной гемотрансфузионной терапии были рассчитаны исходя из того, что процедура гемотрансфузии проводилась пациенту в условиях стационара. Частота посещения специалистов определялась врачом на основании клинического осмотра и исследования лабораторных показателей

со ссылкой на публикацию Pashos C.L. et al., 2012 [37]. Учитывались следующие затраты:

- осмотр пациента врачом в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения,
- проведение врачом контроля терапии (для оценки эффективности проводился мониторинг лабораторных показателей (уровня гемоглобина)),
- при необходимости — изменение режима терапии и коррекция дозы ЭСП.

При расчете затрат использовались тарифы обязательного медицинского страхования. Они определялись согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 г. от 29.12.2016 [43], Приложению № 6, № 8.1 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016 [44, 45] (табл. 4, 5).

На заключительном этапе исследования проводился анализ, целью которого было выявление чувствительности модели к изменению исходных параметров — цены на лекарственные препараты и изменений в модели при учете реальной клинической практики применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа у онкологических пациентов с анемией. Базовые расчеты проводились на основании предельных оптовых цен (с НДС и ТН). При расчете оценивалась чувствительность модели к изменению исходных параметров на эти лекарственные препараты — изменение цены в сторону увеличения или уменьшения на 25 %, поскольку уровень ТН различается в различных регионах Российской Федерации. Также учитывались изменения

Таблица 5. Затраты у онкологических больных при лечении нежелательных явлений

Table 5. Costs for treatment of adverse events in cancer patients

Нежелательное явление Adverse event	Тариф Tariff	Стоимость, руб. Cost, rubles	Стоимость лечения, руб. Treatment cost, rubles*	
			эпоэтин альфа epoetin alfa	дарбэпоэтин альфа darbepoetin alfa
Тромбоэмболические явления Thromboembolic events	Тромбоз и эмболия аорты и других артерий. Аневризма, № 72010 Thrombosis and embolism of the aorta and other arteries. Aneurysm. No. 72010	70 515,2*	5 711,7	5 641,2
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Прием врача-терапевта лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1001 Reception of therapist, primary, outpatient, No. 1001	108,22**	83,3	93,2
	Консультация врача-кардиолога, № 1702 Consultation of a cardiologist, No. 1702	192,56**		
Миалгия Myalgia	Прием врача-невролога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1301 Reception of neurologist, primary, outpatient, No. 1301	111,7**	27,6	55,2
	Консультация врача-ревматолога, № 1713 Consultation of a rheumatologist, No. 1713	164,46**		
Итого, руб. Total, rubles			5 822,6	5 789,6

Примечание. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г.

*Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016.

**Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016.

Note. Tariff agreement for the payment of medical assistance provided by the Moscow territorial program (compulsory health insurance) for 2016.

*Appendix No. 8.1 to the Tariff Agreement for 2017 of December 29, 2016.

**Appendix No. 6 to the Tariff Agreement for 2017 of December 29, 2016.

режима дозирования в зависимости от эффективности терапии.

Расчет затрат на лекарственные препараты при анализе чувствительности модели проводился по следующим критериям:

- первые 4 нед лечения анемии пациент получал эпоэтин альфа по 12 000 МЕ 3 раза в неделю или дарбэпоэтин альфа по 500 мкг 1 раз в 3 нед;
- индивидуальный ответ на терапию оценивался после 4 нед приема ЭСП, когда решался вопрос о необходимости коррекции дозы назначенного ЭСП;
- частота вероятности изменения дозы ЭСП определена при опросе экспертов.

Результаты фармакоэкономического анализа применения эритропоэз-стимулирующих препаратов при лечении анемии, индуцированной химиотерапией

При анализе литературных источников были обнаружены отдельные исследования, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. В проспективном обсервационном мультицентровом исследовании C.L. Pashos et al., 2012 [37] проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина

альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. В исследование было включено 540 пациентов из 44 клинических центров. Пациенты распределились следующим образом: 420 больных получали эпоэтин альфа в режиме 40 000 МЕ 1 раз в неделю (1-я группа) и 120 больных получали дарбэпоэтин альфа по 500 мкг 1 раз в 3 нед (2-я группа). Средняя продолжительность терапии составила 60,9 дней в 1-й группе наблюдения и 61,8 дней — во 2-й группе исследования ($p = 0,888$). Была показана статистически достоверная разница в скорости прироста уровня гемоглобина в пользу применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Средняя доза препаратов на курс составила 295 058 МЕ для эпоэтина альфа и 1750 мкг для дарбэпоэтина альфа. Пациенты при режиме применения дарбэпоэтина альфа значительно чаще посещали специалистов во время проводимой терапии, чем пациенты, которые получали эпоэтин альфа (соответственно 8,1 и 6,7 посещений врача, $p = 0,005$). Эффективность лечения эритропоэтинами оценивалась по времени достижения целевого уровня гемоглобина, который составил не более 12 г/дл. Эффект лечения оценивался через 4 и 12 нед от начала введения ЭСП. Увеличение показателя уровня гемоглобина на 4-й неделе было выше при режиме дозирования эпоэтина альфа (соответственно на 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и на 0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина, $p < 0,001$). На 12-й неделе

Таблица 6. Клинико-экономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у онкологического пациента с анемией

Table 6. Clinical and economic analysis of the erythropoietin use in cancer patient with anemia

Параметр Parameter	Эральфон (эпоэтин альфа) Eralfon (Epoetin alfa)	Аранесп (дарбэпоэтин альфа) Aranesp (Darbepoetin alfa)
Затраты на лекарственный препарат, руб. Costs of medicinal product, rubles	123 165,9	235 548,0
Затраты на проведение заместительной гемотрансфузии, руб. Costs of blood transfusion, rubles	1 594,8	2 581,5
Затраты на мониторинг терапии, руб. Costs of therapy monitoring, rubles	1 025,6	1 240,0
Затраты на лечение нежелательных явлений, руб. Costs of adverse events treatment, rubles	5 822,7	5 789,7
Итого, руб. Total, rubles	131 609	245 159,2
Экономия, руб. Savings, rubles.	113 550,2	

мониторирования показателей получены идентичные результаты (соответственно уровень гемоглобина увеличился на 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и на 0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина альфа, $p = 0,032$). С учетом того, что при использовании эритропоэтинов увеличение уровня гемоглобина происходит постепенно, в клинической практике чаще используют переливание эритромазсы. Литературные данные свидетельствуют о том, что при применении в анализируемом режиме эпоэтина альфа потребность в проведении заместительной гемотрансфузионной терапии была у 13,9 % пациентов, в то время как необходимость переливания эритромазсы составила 22,5 % наблюдений в группе дарбэпоэтина альфа ($p = 0,026$). Однако данные литературных обзоров, свидетельствующие о преимуществе в клинической эффективности эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа при терапии анемии, индуцированной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, разноречивы. В систематическом обзоре С.А. Forbes et al., 2014 [34] проанализированы результаты лечения анемии при злокачественных новообразованиях различными ЭСП. Авторами сделан вывод о недостаточном количестве наблюдений для проведения корректного сравнения и оценке эффективности между эпоэтином альфа и дарбэпоэтином альфа. В систематическом обзоре и метаанализе Crathorne L. et al., 2016 [35] была продемонстрирована целесообразность применения ЭСП при анемии у онкологических больных. Выделить наиболее эффективный рчЭПО клинически не представлялось возможным.

Таким образом, на основании проведенного обзора литературы были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения:

- эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед,

- эпоэтина альфа 12000 МЕ 3 раза в неделю и 40000 МЕ 1 раз в неделю.

По результатам фармакоэкономического анализа было установлено, что применение препарата эпоэтин альфа при лечении анемии у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями позволяет экономить бюджетные средства по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (табл. 6).

Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфона®) – 131 609 руб. по сравнению с дарбэпоэтином альфа (Аранеспом®) – 245 159,2 руб. Экономия составила 113 550,2 руб. (–46 %) из расчета на курс терапии 1 пациента.

Таким образом, анализ чувствительности показал, что модель сохраняет свою устойчивость, демонстрируя стабильность полученных в ходе фармакоэкономического анализа данных. Лечение анемии эпоэтином альфа является доминантным при значительных изменениях исходных параметров цены на исследуемые препараты при изменении нормативов затрат на лечение 1 случая в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации, оцененной в ходе опроса экспертов.

Заключение

Современное противоопухолевое лечение благодаря интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. Притом что повышение эффективности в современной онкологии действительно существует, снижение частоты осложнений, к сожалению, далеко от реальности. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений противоопухолевого лечения связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного.

На сегодняшний день, по данным большинства исследований, наиболее частыми осложнениями противоопухолевой терапии являются гематологические, в частности — анемии [46]. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотрансфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз (препараты железа, витамины и др.). Тем не менее их общая эффективность при лечении анемии на фоне химиотерапии не приносит желаемых результатов в связи с низкой эффективностью. Связано это с тем, что лечение анемии, индуцированной химиотерапией, должно строиться на основании идеологии восстановления уровня гемоглобина за счет рекомбинантного человеческого эритропоэтина или гемотрансфузий [47]. В работе Снегового А.В., 2017, куда были включены данные пациентов, получавших химиотерапию, показано, что перед началом химиотерапии у большинства из них отмечалась анемия 1-й степени, и только 79 % этих больных получили рчЭПО и гемотрансфузии, т.е. профилактика развития анемии сегодня не рассматривается врачом как необходимость ее коррекции. Автором доказана важность этого аспекта, поскольку у 53 % больных к 3-му курсу химиотерапии тяжесть анемии 1-й степени увеличилась до 2–3-й степени, и только 58 % пациентов смогли выполнить запланированную программу противоопухолевого лечения. Выявлена взаимосвязь между анемией и отсрочкой курса ($p < 0,05$) и показано, что с увеличением степени тяжести анемии снижается вероятность достижения объективного ответа на лечение ($p < 0,05$), и анемия имеет очень высокий факторный вес (0,153) влияния на прогрессирование ($p < 0,05$) [48]. В недавно опубликованном исследовании было показано, что снижение уровня гемоглобина ниже 12 г/дл приводит к увеличению частоты отсрочки курса — на 28,7 %, а редукции дозы — на 16,9 % [49]. В других многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа также подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей [9]. Наибольшее число гемотрансфузий по литературным данным, проводится при анемии 3-й степени [47, 48]. Заместительный эффект гемотрансфузий является нестойким и требует в данной ситуации повторных переливаний. Если учесть, что гемотрансфузии могут негативно влиять на общую выживаемость онкологических больных, что было доказано в 2 крупных исследованиях, Dahanca 5 и Dahanca 7, этот метод лечения анемии, индуцированной химиотерапией, требует серьезных ограничений [15].

Современная стратегия лечения анемии не должна определяться только восполнением уровня гемоглобина при достижении его критических концентраций (2–3–4-я степень анемии), а должна рассматриваться как активная профилактика снижения уровня гемоглобина. Применение рекомбинантных форм челове-

ческого эритропоэтина и внутривенных форм препаратов железа должны быть наиболее востребованными методами коррекции в повседневной практике. Наибольшую эффективность от применения рчЭПО можно ожидать при 2-й степени анемии, учитывая высокую частоту гипопродукции эндоЭПО. Однако вопрос рациональности назначения и эффективности рчЭПО для анемий 1-й и 3-й степени остается открытым и активно изучается в литературе. Необходимо использование различных моделей, которые предсказывают развитие тяжелой степени анемии, что позволяет планировать схему и режим лечения в каждом конкретном случае, а также выделять группу риска, угрожаемую по развитию анемии тяжелой степени у онкологических больных [50].

Высокая стоимость комплексной терапии анемии, социальная значимость онкологических заболеваний обуславливают необходимость фармакоэкономического анализа применения зарегистрированных в России ЭСП и оптимизации имеющихся схем лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями с целью снижения затрат бюджета здравоохранения. В настоящем исследовании было проведено сравнение применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства (Эральфон®) и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®).

Результаты проведенного анализа эффективности и безопасности показали, что есть данные, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. Также были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Собранные данные по реальной практике ведения онкологических пациентов с анемией в Российской Федерации показали, что с учетом необходимости корректировки получаемой дозы ЭСП с коротким периодом действия (Эральфон 12 000 МЕ 3 раза в неделю) с клинической точки зрения более удобен, так как позволяет добиться максимального эффекта с развитием минимального количества НЯ. При этом общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфон®).

Вывод

С точки зрения фармакоэкономического анализа, лечение анемии препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) предпочтительно по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (Аранесп®) у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

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

- Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062. PMID: 16908348.
- Herrstedt J. Supportive Care and Palliative Care—Cooperation or Competition? International Symposium on Supportive Care in Cancer, Miami, USA, June 26–28, 2014.
- Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2016;27(2):5–17. [Snegovoy A.V., Davydov M.I. Modern possibilities of maintenance therapy in antitumor treatment. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina* = Bulletin of the N.N. Blokhin RORC 2016;27(2):5–17 (In Russ.)].
- Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007;25(10):2390–5. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0544. PMID: 17690176.
- Снеговой А.В., Аapro М., Давиденко И.С. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2015;4s:316–26. [Snegovoy A.V., Aapro M., Davidenko I.S. et al. Practical recommendations for anemia treatment in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi* = Malignant tumors 2015;4s:316–26 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326.
- Kreys E.D., Koeller J.M. Documenting the Benefits and Cost Savings of a Large Multistate Cancer Pathway Program From a Payer's Perspective. *J Oncol Pract* 2013;9(5):e241–7. DOI: 10.1200/JOP.2012.000871. PMID: 23943896.
- Coleman R.E., Abrahamsson P.-A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. Bristol, UK: BioScientifica Ltd., 2010; 231 p.
- Maddens S., Charruyer A., Plo I. et al. Kit signaling inhibits the sphingomyelin-ceramide pathway through PLC gamma 1: implication in stem cell factor radioprotective effect. *Blood* 2002;100(4):1294–301. PMID: 12149210.
- Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al. German 5-FU Toxicity Study Group. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2131–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4182. PMID: 18299612.
- Food and Drug Administration. Jevtana (cabazitaxel) Injection Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/2010231bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Food and Drug Administration. Taxotere (docetaxel) Injection Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s0591bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Food and Drug Administration. Xtandi (enzalutamide) Capsules Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034151bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Groopman J., Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Nat Cancer Inst* 1999;91(19):1616–34. DOI: 10.1093/jnci/91.19.1616. PMID: 10511589.
- Zhang G., Yang P., Guo P. et al. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(1): 49–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.03.001. PMID: 23523716.
- Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P. PMID: 11413508.
- URL: <http://www.ncagip.ru/medical-services/price/trasfuzion.php>. Дата обращения 30.07.2016.
- Hoff C.M., Lassen P., Eriksen J.G. et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncologica* 2011;50(7):1006–14. DOI: 10.3109/0284186X.2011.592650. PMID: 21790306.
- Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005;10(Suppl 1):208–14. DOI: 10.1080/10245330512331390447. PMID: 16188675.
- Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–714. DOI: 10.1093/jnci/dji189. PMID: 16705125.
- Bennett C.L., Silver S., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914. PMID: 18314434.
- Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102(2):301–15. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605498. PMID: 20051958.
- Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplements* 2007;5(4):147–8. DOI: 10.1016/s1359-6349(07)70639-0.
- Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2838–47. DOI: 10.1200/jco.2008.19.1130. PMID: 19380447.
- Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Meeting Information Package. Darbepoetin alfa (BLA#103951) and Epoetin alfa (BLA#103234). URL: <http://www.scribd.com/doc/1117102/US-Food-and-Drug-Administration-20074301b20101-Amgen>.
- Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(11):E62–E71. DOI: 10.1503/cmaj.090470. PMID: 19407261.
- Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplement* 2007;5(4):147–8. DOI: 10.1016/s1359-6349(07)70639-0.
- Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 15):9048. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048.
- Technology appraisals: Guidance development Equality impact assessment for the multiple technology appraisal of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer-treatment induced anaemia (including review of TA142). URL: www.nice.org.uk. Issue date: November 2014.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in

- Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. National Comprehensive Cancer Network, 2017. Version 1.2018; Fort Washington, PA.
30. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. М.: АБВ-пресс, 2017. С. 11. [Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Larioнова V.B. et al. Clinical recommendations protocols of maintenance therapy in oncology. Moscow: ABV-press, 2017. P. 11 (In Russ.)].
31. Федеральный закон от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Federal law No. 44-FZ dated April 5, 2013 "On the contract system in government procurement of goods and services for state and municipal needs" (In Russ.)].
32. Приказ Министерства экономического развития РФ от 25.03.2014 г. № 155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation No. 155 dated March 25, 2014 "On the terms of admission of the goods produced in foreign countries to government procurement of goods and services for state and municipal needs". (In Russ.)].
33. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.02.2015 г. № 102 «Об ограничениях и условиях допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Decree of the Russian Federation Government No. 102 dated February 5, 2015 "On the limitations and terms of admission of particular medical products produced in foreign countries to government procurement of goods and services for state and municipal needs" (In Russ.)].
34. Forbes C.A., Worthy G., Harker J. et al. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clin Ther* 2014;36(4):594–610. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.02.007. PMID: 24656152.
35. Crathorne L., Huxley N., Haasova M. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016;20(13):1–588. DOI: 10.3310/hta20130. PMID: 26907163
36. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2875–82. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2875. PMID: 11387360.
37. Pashos C.L., Larholt K., Fraser K.A. et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer* 2012;20(1):159–65. DOI: 10.1007/s00520-010-1083-7. PMID: 21359879.
38. Steensma D.P., Dakhil S.R., Novotny P.J. et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Am J Hematol* 2015;90(10):877–81. DOI: 10.1002/ajh.24110. PMID: 26149465.
39. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., доп., с приложениями. М.: НБЮДИАМЕД; 2008, 226–9. [Vorobyev P.A., Avksentieva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3rd ed., supplemented, with applications. Moscow: NEWDIAMED, 2008:226–9 (In Russ.)].
40. Постановление Правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. №163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП». [Decree of the Moscow Government No. 163-PP dated February 24, 2012 "On the establishment of resale markups for drugs included into the list of vital and essential medicines" (In Russ.)].
41. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Аранесп®. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт [Электронный ресурс]. Дата обращения: 24.10.2017 г. [Medication package insert for Aranesp®. State Register of Medicines. Official website [Electronic source]. Accessed 24.10.2017. (In Russ.)].
42. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Эрафон®. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт, [электронный ресурс]. Дата обращения: 24.10.2017 г. [Medication package insert for Erafon®. State Register of Medicines. Official website, [Electronic source]. Accessed 24.10.2017. (In Russ.)].
43. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. Tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
44. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [Appendix No. 6 to the tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
45. Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [Appendix No. 8.1 to the tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
46. Rashid N., Koh H.A., Baca H.C. et al. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(10):863–71. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.10.863. PMID: 26402387.
47. Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C. et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2197–206. DOI: 10.1007/s00520-014-2189-0. PMID: 24659244.
48. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. [Snegovoy A.V. Rational tactics of maintenance therapy in antitumor treatment. Diss. ... D. of Medicine. Moscow, 2017 (In Russ.)].
49. Repetto L., CIPOMO investigators. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: an observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(2):170–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.03.004. PMID: 19406660.
50. Avila M.A., Berasain C., Torres L. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;33(6):907–14. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80122-1. PMID: 11131452.

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: концепция, дизайн, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.С. Крысанов: дизайн, проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

А.В. Снеговой: сбор данных, ведение больных, предоставление материалов, проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

П.А. Зейналова: интерпретация данных, участие в написании статьи;

В.С. Крысанова: проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

В.Ю. Ермакова: проведение статистического анализа, участие в написании статьи.

Authors' contributions

V.B. Larionova: concept, design and article writing, final approval of the article;

I.S. Krysanov: design, statistical analysis, article writing;

A.V. Snegovoy: data collection, management of patients, provision of materials, statistical analysis, article writing;

P.A. Zeynalova: interpretation of data, article writing;

V.S. Krysanova: statistical analysis, article writing;

V.Yu. Ermakova: statistical analysis, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.05.18. **Принята к публикации:** 29.05.18.

Article received: 09.05.18. **Accepted for publication:** 29.05.18.

Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами

А.Ф. Рахмани, Е.А. Михайлова, И.В. Дубинкин, О.С. Калмыкова, В.С. Галузяк, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова

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

Контакты: Анжелика Фаридовна Рахмани angelique.r86@mail.ru

Введение. Рефрактерность к трансфузиям донорских концентратов тромбоцитов (КТ) неблагоприятно влияет на проведение комплексной терапии у гематологических больных. Поэтому целесообразно проводить индивидуальный подбор донорских тромбоцитов. В случаях высокой степени аллоиммунизации с образованием полиспецифических антител, когда индивидуальный подбор затруднен, в программу лечения включают плазмаферез (ПА).

Цель работы: оценить эффективность трансфузий КТ с учетом индивидуального подбора у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям и применение ПА в сочетании с индивидуальным подбором в качестве второй линии терапии.

Материалы и методы. С сентября 2015 г. по декабрь 2017 г. в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ наблюдался 91 больной с рефрактерностью к трансфузиям КТ из 1263 больных, получавших трансфузии КТ. Медиана возраста составила 43 (18–71) года, соотношение полов М/Ж – 38/53. В исследование были включены 20 больных апластической анемией (АА), 17 – миелодиспластическим синдромом (МДС), 45 – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Всем больным проводились трансфузии КТ с индивидуальным совмещением (HLA/НРА) методом адгезии на твердой фазе (Иттикор). У 28 больных из 91 (30 %) в связи с высокой степенью аллоиммунизации и отсутствием возможности подобрать совместимого донора КТ возникла необходимость в проведении ПА в качестве 2-й линии терапии: АА – 4 (20 %); МДС – 8 (47 %); ОМЛ – 12 (26 %); ОЛЛ – 4 (44 %). Медиана возраста составила 48 (23–71) лет. Соотношение М/Ж – 8/20. Каждому больному проведено от 2 до 15 процедур (в среднем – 6). Все больные сразу после процедуры ПА получали трансфузии КТ по индивидуальному подбору с помощью перекрестного совмещения. Эффективность трансфузий КТ оценивали по абсолютному приросту (АПТ) и скорректированному приросту тромбоцитов (СПТ), купированию геморрагического синдрома.

Результаты. У 26 из 28 рефрактерных к трансфузиям КТ больных с высокой степенью аллоиммунизации проведение ПА позволило подобрать совместимые тромбоциты, что приводило к купированию геморрагического синдрома, увеличению АПТ с $3,3 \times 10^9/\text{л}$ до $29,5 \times 10^9/\text{л}$ и СПТ с 1,3 до 10,7. На фоне проведения ПА снизилось количество несовместимых пар донор – реципиент в среднем: АА ($n = 4$) – с 91,7 до 50,2 %; МДС ($n = 8$) – с 89,6 до 31,6 %; ОМЛ ($n = 12$) – с 86,0 до 40,5 % и ОЛЛ ($n = 4$) – с 91,7 до 37,7 %. У 2 больных с высокой степенью аллоиммунизации и после проведения ПА не удалось подобрать совместимые тромбоциты и трансфузии КТ были неэффективны (АПТ = $5 \times 10^9/\text{л}$, СПТ = 1), также не удавалось полностью купировать геморрагический синдром, однако удалось снизить степень его выраженности.

Заключение. При развитии рефрактерности к трансфузиям КТ и неэффективности индивидуального подбора тромбоцитов в качестве 2-й линии терапии следует применять ПА, который в сочетании с индивидуальным подбором увеличивает вероятность совместимых пар донор – реципиент и повышает клиническую эффективность трансфузий КТ. При неэффективности ПА в сочетании с индивидуальным подбором необходимо исключать синдром повышенного потребления и другие механизмы развития рефрактерности.

Ключевые слова: рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов; аллоиммунизация; индивидуальный подбор тромбоцитов; плазмаферез

Для цитирования: Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами. Онкогематология 2018;13(2):62–72

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72

Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis

A.F. Rakhmani, E.A. Mikhaylova, I.V. Dubinkin, O.S. Kalmikova, V.S. Galuzyak, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy proezd, Moscow 125167, Russia

Summary. Refractoriness to transfusions of platelet concentrates (PC) adversely affects the conduct of complex therapy in hematological patients. Individual selection of platelets is recommended for such patients. In cases of high degree of alloimmunization with the formation of polyspecific antibodies, when individual selection is difficult, procedures plasmapheresis (PPs) is included in the treatment program.

Aims: to evaluate the effectiveness of PC transfusions by individual selection in patients refractory to transfusions and the use of PPs as a second line therapy in combination with individual platelet selection.

Materials and methods: from September 2015 to December 2017, 91 patients with refractory to PC transfusions from 1263 patients who received PC transfusion were observed in the center's clinics.

The median age was 43 (18–71) years. M/F – 38/53. Patients: 20 – aplastic anemia (AA), 17 – myelodysplastic syndrome (MDS), 45 – acute myeloid leukemia (AML), 9 – acute lymphoblastic leukemia (ALL). All patients underwent PC transfusion by individual selection (HLA/HPA) Immucor's Capture-P solid phase technology. In 28 (30 %) of 91 patients, due to the inability to select, there was a need for PP as a second line therapy. Patients: AA – 4 (20 %); MDS – 8 (47 %); AML – 12 (26 %); ALL – 4 (44 %). The median age was 48 (23–71) years. M/F – 8/20. From 2 to 15 procedures were performed (on average – 6) for each patient. All patients received PC transfusions by individual selection by cross-matching immediately after the PP procedure. The efficacy of PC transfusions was assessed by Absolute Platelet Increment (API) and Corrected Count Increment (CCI), relief of hemorrhagic syndrome.

Results: in 26 of 28 refractory to PC transfusions patients, in the absence of compatible donor platelets, carrying out PPs in combination with subsequent individual platelet selection promoted relief of hemorrhagic syndrome, increase in API from $3.3 \times 10^9/L$ at $29.5 \times 10^9/L$ and CCI from 1.3 to 10.7. Against the background of PPs, combined with individual selection, the degree of alloimmunization (the percentage of incompatible pairs) decreased on average: AA ($n = 4$) – from 91.7 to 50.2 %; MDS ($n = 8$) – from 89.6 to 31.6 %; AML ($n = 12$) – 86.0 to 40.5 % and ALL ($n = 4$) – from 91.7 to 37.7 %. In 2 patients with a high degree of alloimmunization and after carrying out PPs, it was not possible to select compatible platelets, PC transfusions were ineffective (API = $5 \times 10^9/L$, CCI = 1), and hemorrhagic syndrome was not completely managed, but its severity was reduced.

Conclusions. With the development of refractoriness to PC transfusions and the ineffectiveness of individual platelet selection, PPs should be used as the second line of therapy, which, combined with individual selection, increases the likelihood of compatible donor-recipient pairs and increases the clinical efficacy of PC transfusions. When PPs is ineffective in combination with individual selection, it is necessary to exclude the syndrome of increased consumption and other mechanisms of refractoriness.

Key words: refractoriness to transfusions of platelet concentrates; alloimmunization; individual selection of platelets; plasmapheresis

For citation: Rakhmani A.F., Mikhaylova E.A., Dubinkin I.V. et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Onkohaematologia = Oncohematology* 2018;13(2):62–72.

Введение

Множественные трансфузии донорских концентратов тромбоцитов (КТ) могут стать причиной развития аллоиммунизации, которая клинически будет проявляться посттрансфузионными реакциями, а также может стать причиной рефрактерности к трансфузиям КТ. Рефрактерность к трансфузиям КТ характеризуется отсутствием клинического эффекта, развитием посттрансфузионных реакций и снижением количества циркулирующих тромбоцитов, что в дальнейшем может оказать неблагоприятное влияние на проведение адекватной комплексной терапии из-за повышенного риска развития тяжелого геморрагического синдрома у больных с глубокой тромбоцитопенией [1, 2].

На данный момент можно назвать основные факторы, способствующие развитию аллоиммунизации и посттрансфузионных реакций: предшествующие беременности, множественные трансфузии компонентов донорской крови в анамнезе, наличие аутоиммунной патологии, наличие опухолевого процесса, инфекционные осложнения, генетическая предрасположенность [3, 4]. Аллоиммунизация – это процесс индукции иммунного ответа к аллоантигенам тромбоцитов донора с образованием антитромбоцитарных аллоантител у пациента, при этом возможно образование антител сразу к нескольким аллоантигенам тромбоцитов (HLA-I класса и HPA). Аллоиммунизация к тромбоцитам может приводить к рефрактерности к трансфузиям КТ, к посттрансфузионной пурпуре и к неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении [5, 6].

Развитие иммунной рефрактерности связано с наличием аллоантител к антигенам систем: Human Platelet Antigens (HPA), Human Leukocyte Antigen класса I (преимущественно HLA-A и HLA-B), эритроцитарных

(ABO, Lewis и других карбогидратов), которые представлены на мембране тромбоцитов. Все вместе они представляют антитромбоцитарные антитела [5, 6]. Аллоиммунизация к антигенам тромбоцитов развивается у 20–85 % больных, получающих множественные трансфузии КТ [7, 8].

При этом имеются данные, что образование аллоиммунных антител в процессе гемокомпонентной терапии происходит не у всех больных и склонность к антителообразованию зависит от HLA- и HPA-генотипа больного, иммуногенности HPA и HLA тромбоцитов доноров, а также наличия моноклеарных клеток в КТ [9, 10].

J.P. Manis и L.E. Silberstein отметили, что присутствующие даже в небольшом количестве в КТ специализированные антигенпрезентирующие клетки, несущие антигены HLA II класса и их фрагменты (дендритные клетки, макрофаги), играют важную роль в развитии HLA-аллоиммунизации реципиентов [11]. Пороговой величиной, так называемой дозой иммуногенной нагрузки, является 1×10^6 антигенпрезентирующих клеток на трансфузию [1, 2].

Поскольку у гематологических больных с множественными трансфузиями КТ часто выявляют высокоактивные и полиспецифические антитромбоцитарные антитела, таким больным целесообразно переливать индивидуально подобранные тромбоциты [3, 5, 12].

Тромбоциты можно подбирать ручными методами (различные методы иммуноферментного анализа и лимфоцитотоксический тест), позволяющими дифференцировать антитела по направленности (изолированные анти-HLA, анти-HPA или сочетанные), либо на автоматическом анализаторе. Аппаратный метод на основе адгезии клеток на твердой фазе

(Immucor) позволяет осуществлять скрининг всех антитромбоцитарных антител класса G (суммарно анти-HLA и анти-HPA и др.) [3, 13].

Для определения антилейкоцитарных антител раньше использовали методику в стандартном лимфоцитотоксическом тесте. Исследование проводили с использованием панельного ряда донорских лимфоцитов случайных доноров или панели доноров с установленным HLA-фенотипом. Клеточную панель подбирали таким образом, чтобы были максимально представлены все известные HLA-антигены. Для проведения теста из периферической крови выделяли лимфоциты по методу Boyum (1974) [13]. Недостатком этого метода является определение только анти-HLA антител без учета анти-HPA антител, а также сложности с панелями донорских лимфоцитов, жизнеспособность которых должна составлять не менее 90 % [12, 13].

Общепринятые диагностические тесты могут быть трудно воспроизводимы из-за недостаточного отмыывания, неполного удаления связанных на клетках неспецифических компонентов, а многократное отмыывание часто приводит к агрегации клеток. Возможность неспецифической адгезии циркулирующих факторов, а также связывания на Fc-рецепторах вносит определенные коррективы в интерпретацию данных, поэтому особое значение приобретает адекватный контроль.

В связи с высоким полиморфизмом HLA и HPA аллоантигенов тромбоцитов генотипирование доноров и реципиентов с целью подбора совместимых пар нецелесообразно. В рутинной практике больным целесообразно переливать индивидуально подобранные тромбоциты методом перекрестного совмещения — адгезии тромбоцитов на твердой фазе (Capture-P). Данный метод является высокочувствительным и позволяет осуществлять одномоментный скрининг антитромбоцитарных антител всех специфичностей (суммарно анти-HLA и анти-HPA) и проводить индивидуальный подбор пары донор — реципиент с помощью перекрестного совмещения [14].

В случаях аллоиммунизации с образованием антител сразу к нескольким аллоантигенам тромбоцитов, когда индивидуальный подбор затруднен или невозможен, или при возникновении посттрансфузионных реакций негемолитического типа применяют плазмаферез (ПА) в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных донорских КТ в тот же день [15, 16].

Плазмаферез — неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии [17, 18].

Лечебный ПА направлен на удаление плазмы, являющейся основным носителем циркулирующих аллоантител, а также способствует преодолению иммунологической рефрактерности к трансфузиям КТ и позволяет проводить адекватную заместительную гемостатическую терапию во время курсов иммуно-

супрессивной терапии и полихимиотерапии больных АА и гемобластозами [18, 19].

В данное исследование мы включили протокол терапии рефрактерности 1-й линии индивидуальный подбор пары донор—реципиент для всех больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ. При неэффективности подбора вследствие высокой степени аллоиммунизации с образованием антител к нескольким аллоантигенам тромбоцитов одновременно, при наличии посттрансфузионных реакций в качестве 2-й линии мы применяли ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных тромбоцитов в тот же день.

Цель исследования — оценить эффективность трансфузий КТ с учетом индивидуального подбора у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям и применение ПА в сочетании с индивидуальным подбором в качестве 2-й линии терапии

Материалы и методы

Первая линия гемотерапии

(индивидуальный подбор тромбоцитов)

Пациенты. В исследование включен 91 больной с рефрактерностью к трансфузиям КТ, что составило 7 % от общего числа больных, которым проводились трансфузии КТ ($n = 1263$).

Больные находились на стационарном лечении в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с сентября 2015 г. по декабрь 2017 г. Среди больных — 38 мужчин и 53 женщины. Медиана возраста составила 43 года (18–71). В исследование были включены: 20 больных апластической анемией (АА), соотношение М/Ж = 11/9; 17 больных миелодиспластическим синдромом (МДС), соотношение М/Ж = 8/9; 45 больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), соотношение М/Ж = 16/29; 9 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), соотношение М/Ж = 3/6.

У 91 больного имелись признаки рефрактерности к трансфузиям КТ, в связи с чем они включены в протокол «Индивидуальный подбор пары донор — реципиент для трансфузии тромбоцитов».

Критерии эффективности трансфузий. Клинические критерии эффективности трансфузии тромбоцитов — прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторные показатели эффективности переливания тромбоцитов — увеличение количества циркулирующих тромбоцитов (абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ), скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ)) через 1 ч и 24 ч после окончания трансфузии.

Трансфузию считают эффективной, если АПТ/1 ч увеличилась на $10 \times 10^9/\text{л}$ и более по отношению к исходному уровню [1, 2, 20].

Для стандартизации оценки эффективности трансфузий рассчитывается СПТ по следующей формуле:

$$\frac{\text{Площадь поверхности тела, м}^2 \times \text{АПТ, } 10^9/\text{л}}{\text{Количество перелитых тромбоцитов, } 10^{11}}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 ч составил $>7,5$ и через 24 ч >5 [1, 2, 20].

Рефрактерность к трансфузиям КТ устанавливали по общепринятым критериям: 2 последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, соответствующие стандартам заготовки, совместимых по системе АВО со сроком хранения не более 5 сут с момента заготовки, при скорректированном посттрансфузионном приросте СПТ через 24 ч <5 (табл. 1) [1, 2, 20, 23].

Таблица 1. Протокол «Индивидуальный подбор пары донор–реципиент для трансфузии тромбоцитов»

Table 1. Protocol «Individual selection of a donor–recipient pair for platelets transfusion»

Критерий включения в протокол Inclusion criterion
Две последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, соответствующие стандартам заготовки, совместимые по системе АВО, со сроком хранения не более 5 сут при АПТ $24 < 10 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов и СПТ $24 < 5$ Two consecutive ineffective platelet transfusions, corresponding to preparation standards, compatible by ABO system, with a shelf life of not more than 5 days, with platelets API $24 < 10 \times 10^9/\text{L}$ and CCI $24 < 5$

Примечание. АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов.

Note. API – absolute platelet increment; CCI – corrected count increment.

Методика индивидуального подбора тромбоцитов с помощью технологии Capture-P. Совмещение пар донор – реципиент с учетом определения суммарных анти-HLA и анти-НРА антител и силы связывания аллоантител плазмы реципиента с тромбоцитами донора проводили в специализированной клинико-диагностической (иммуногематологической) лаборатории на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Galileo-Neo (Immucor).

Для проведения трансфузии тромбоцитов по индивидуальному подбору не ранее чем за 24 ч до трансфузии у реципиента из вены брали 2–3 мл крови в пробирку с антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусной

кислотой (ЭДТА). Донорский материал был представлен КТ или пробиркой ЭДТА с цельной кровью.

Принцип перекрестного совмещения заключается в адсорбции донорских тромбоцитов на твердой фазе внутренней поверхности U-образных лунок 96-луночных микропланшетов Capture-P, инкубации с сывороткой (плазмой) реципиента с последующим отмыванием раствором Capture LISS и детекцией аллоантител на поверхности тромбоцитов после добавления индикаторных эритроцитов, нагруженных анти-human IgG антителами для взаимодействия с фиксированными на тромбоцитах аллоантителами.

При наличии в исследуемой сыворотке реципиента специфических циркулирующих антитромбоцитарных антител, анти-human IgG на поверхности индикаторных эритроцитов взаимодействуют с ними, что приводит к равномерному распределению эритроцитов по внутренней поверхности U-образных лунок – положительная проба (Positive), (рис. 1).

Положительная проба характеризует несовместимость пары донор – реципиент и измеряется количеством связавшихся антител плазмы реципиента с тромбоцитами донора (от 0 до 100 относительных единиц – Relative Units). При Relative Units >20 пару донор – реципиент считали несовместимой.

При отсутствии специфических тромбоцитассоциированных антител эритроциты образуют осадок в виде точки – отрицательная проба (Negative) (см. рис. 1).

Отрицательная проба характеризует совместимость пары донор – реципиент и определяется количеством связавшихся антител с тромбоцитами <20 Relative Units. Визуально сила связывания может быть оценена также в крестах (от 1+ до 4+) [21, 22].

Количество образцов донорских тромбоцитов для совмещений с каждым больным устанавливали индивидуально от 3 до 6 проб на 1 трансфузию КТ.

В среднем в группах: АА ($n = 20$) – 44,6 (2–240); МДС ($n = 17$) – 53,6 (4–153); ОМЛ ($n = 45$) – 49,2 (5–159); ОЛЛ ($n = 9$) – 43,8 (4–83). Из них трансфузий КТ по индивидуальному подбору выполнено в среднем 63 каждому больному. В среднем в группах: АА ($n = 20$) – 15,9 (2–80); МДС ($n = 17$) – 18,1 (4–50); ОМЛ ($n = 45$) – 18,0 (3–53); ОЛЛ ($n = 9$) – 11,0 (2–30).

Всего совмещений пар донор – реципиент выполнено 4459; из них совместимые – 2803, несовместимые – 1656.



Рис. 1. Результаты проб на индивидуальное совмещение
Fig. 1. Results of individual compatibility tests

Таким образом, у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ вероятность подбора совместимого донора составляла 63 %. В связи с этим при стандартной процедуре подбора брали выборку из 3 случайных доноров тромбоцитов.

Вторая линия терапии (плазмаферез с последующей трансфузией концентрата тромбоцитов с индивидуальным подбором)

У 63 (69 %) из 91 больных удалось подобрать тромбоциты и провести эффективную трансфузию КТ. У 28 (31 %) из 91 больных не удавалось преодолеть рефрактерность с помощью подбора совместимых тромбоцитов: либо все исследованные пары донор–реципиент (7 и более) были несовместимы, либо трансфузии подобранных совместимых тромбоцитов были неэффективны: отсутствовала клиническая эффективность трансфузий и не было прироста лабораторных показателей. Этим больным в качестве терапии 2-й линии применяли процедуры ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных КТ в тот же день. Больные: АА – 4 (20 %); МДС – 8 (47 %); ОМЛ – 12 (26 %); ОЛЛ – 4 (44 %). Соотношение полов: 8 мужчин и 20 женщин. Медиана возраста составила 48 лет (23–71).

У 21 из 28 (75 %) больных выявлялась высокая степень аллоиммунизации, во всех пробах совмещений результат был положительный, что не позволило подобрать совместимую пару донор – реципиент. У остальных 7 из 28 (25 %) больных выявлялась средняя степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар донор–реципиент ниже 80), но подобранные иммунологически совместимые тромбоциты доноров были неэффективны.

Всего проведено 163 процедуры ПА на сепараторе крови PCS² (Haemonetics). В среднем у каждого больного проведено 6 процедур (от 2 до 15). Объем удаленной плазмы за 1 процедуру в среднем составил 1100 мл. Замещение проводилось физиологическим раствором, свежзамороженной плазмой и раствором альбумина (при низком значении общего белка в периферической крови). Средний интервал между процедурами составил 1–3 дня. Все больные получали трансфузии КТ по индивидуальному подбору в день процедуры ПА. Перекрестное совмещение и определение связывания антител реципиента с тромбоцитами донора методом адгезии на твердой фазе проводились на анализаторе Galileo-Neo (Immucor). Эффективность ПА в сочетании с индивидуальным подбором оценивали по лабораторным показателям эффективности трансфузий, купированию геморрагического синдрома, по вероятности подбора совместимых пар донор–реципиент.

Результаты и обсуждение

Всего с августа 2015 г. по декабрь 2017 г. было выполнено 4094 трансфузии КТ у 91 рефрактерного

гематологического больного. Множественные трансфузии КТ (более 20) имели в анамнезе больные: АА – 9 из 20 (45 %); МДС – 12 из 17 (70 %); ОМЛ – 39 из 45 (86 %) и ОЛЛ – 5 из 9 (55 %). Кроме того, у 5 пациентов (5,5 %) из 91 сохранялись посттрансфузионные реакции, несмотря на проведение индивидуального подбора.

При проведении индивидуальных проб на совместимость пар донор – реципиент (табл. 2) степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар донор – реципиент) в среднем составляла у рефрактерных больных АА ($n = 20$) – 46,7 %; МДС ($n = 17$) – 28,2 %; ОМЛ ($n = 45$) – 34,8 %; ОЛЛ ($n = 9$) – 56,9 %. Больные ОЛЛ и АА характеризовались наиболее высокой степенью аллоиммунизации при множественных трансфузиях КТ.

Таблица 2. Степень аллоиммунизации при проведении индивидуального подбора

Table 2. The degree of alloimmunization during individual selection

Больные Patients	Степень аллоиммунизации (%) Degree of alloimmunization (%)
АА ($n = 20$) AA ($n = 20$)	46,7
МДС ($n = 17$) MDS ($n = 17$)	28,2
ОМЛ ($n = 45$) AML ($n = 45$)	34,8
ОЛЛ ($n = 9$) ALL ($n = 9$)	56,9

Примечание. АА – апластическая анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Note. AA – aplastic anemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Негемолитических посттрансфузионных реакций (НПР) зафиксировано 32 эпизода на 4094 трансфузий КТ. Рефрактерным больным до подбора выполнили 2515 трансфузий КТ, из которых зафиксировано 27 эпизодов посттрансфузионных реакций, что составило 1,07 % от общего количества трансфузий КТ. Из них: АА – 6 (негемолитические фебрильные реакции (НГФР) – 1, бронхоспазм – 2, крапивница – 3); МДС – 3 (НГФР – 2, бронхоспазм – 1); ОМЛ – 16 (НГФР – 11, бронхоспазм – 1, крапивница – 1, сочетанные – 3); ОЛЛ – 2 (НГФР – 2) (рис. 2). Рефрактерным больным с подбором выполнили 1579 трансфузий КТ, из которых зафиксировано 5 эпизодов НПР, что составило 0,31 % от общего количества трансфузий КТ. Из них: АА – 1 НГФР; МДС – 1 бронхоспазм; ОМЛ – 3 (НГФР – 1, бронхоспазм – 1, сочетанная реакция – 1) (см. рис. 2). Разница в группах рефрактерных больных без подбора и с подбором в частоте НПР статистически значима при уровне значимости $p = 0,01$ (табл. 3). Таким образом, проведение

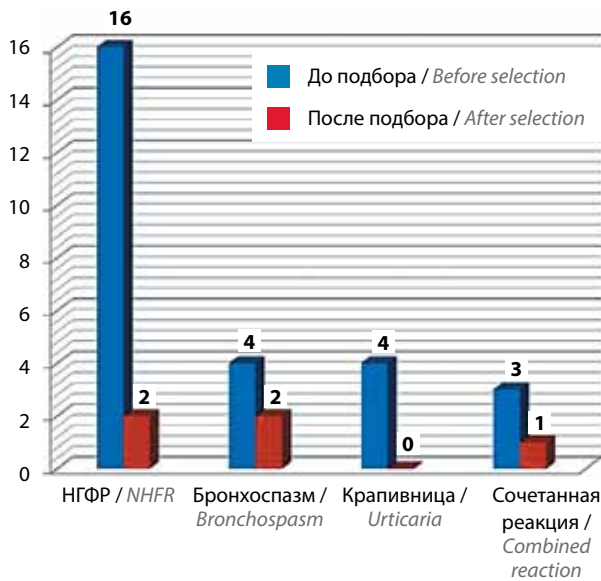


Рис. 2. Частота посттрансфузионных реакций до индивидуального подбора и после. НГФР — негемолитические фебрильные реакции
Fig. 2. The frequency of posttransfusion reactions before and after individual selection. NHFR — nonhemolytic febrile reactions

индивидуального подбора позволило снизить частоту посттрансфузионных реакций на 80 %, и повысить иммунологическую безопасность трансфузий.

Таблица 3. Эпизоды негемолитических посттрансфузионных реакций
Table 3. Episodes of nonhemolytic posttransfusion reactions

Статус Status	Трансфузии Transfusions	НПР NPR	Процент от всех трансфузий Percent of all transfusions	p
До подбора Before selection	2515	27	1,07	p = 0,01
С подбором With selection	1579	5	0,31	

Примечание. НПР — негемолитические посттрансфузионные реакции.

Note. NPR — nonhemolytic posttransfusion reactions.

Эффективность трансфузий донорских концентратов тромбоцитов с индивидуальным подбором

Проведение индивидуального подбора методом перекрестного совмещения приводило к увеличению лабораторных показателей, а также повышало клиническую эффективность трансфузий КТ в виде купирования геморрагического синдрома (табл. 4):

До индивидуального подбора:

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $2,3 \times 10^9/\text{л}$ (от -3 до 7);
- МДС: $4,5 \times 10^9/\text{л}$ (от -3 до 13);

— ОМЛ: $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (от -4 до 19);

— ОЛЛ: $4,8 \times 10^9/\text{л}$ (от 2 до 7).

• скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $0,8$ (от 0 до 3);

— МДС: $1,8$ (от 0 до 6);

— ОМЛ: $1,4$ (от 0 до 6);

— ОЛЛ: $2,2$ (от 0 до 4).

После индивидуального подбора:

• абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $26,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 5 до 55);

— МДС: $31,9 \times 10^9/\text{л}$ (от 7 до 79);

— ОМЛ: $24,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 0 до 63);

— ОЛЛ: $23,3 \times 10^9/\text{л}$ (от 5 до 37).

• скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 9 (от 2 до 18);

— МДС: $13,1$ (от 4 до 34);

— ОМЛ: $8,4$ (от 0 до 24);

— ОЛЛ: $7,4$ (от 1 до 13).

Эффективность трансфузий донорских концентратов тромбоцитов на фоне проведения плазмафереза в сочетании с индивидуальным подбором

У 26 из 28 больных проведение ПА в сочетании с индивидуально подобранными трансфузиями КТ способствовало увеличению вероятности подбора пары донор—реципиент, повышению лабораторных показателей трансфузий КТ, купированию геморрагического синдрома и преодолению посттрансфузионных реакций (рис. 3, табл. 5).

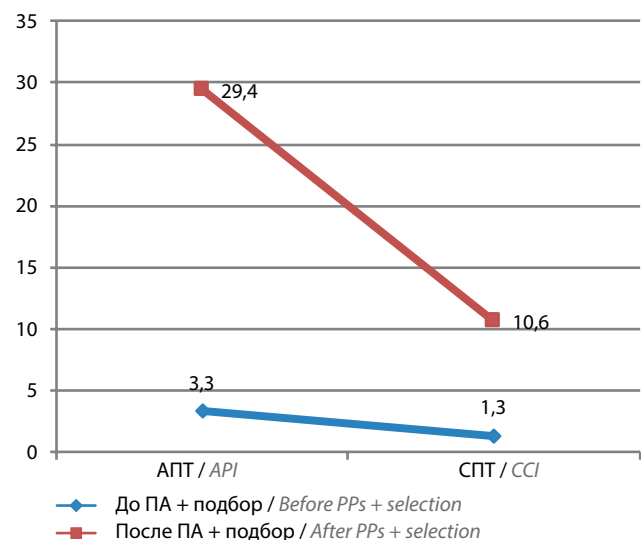


Рис. 3. Сравнение эффективности трансфузий до и после ПА в сочетании с индивидуально подобранными КТ у 28 больных. ПА — плазмаферез; АПТ — абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ — скорректированный прирост тромбоцитов
Fig. 3. Comparison of transfusion efficacy before and after PPs combined with individually selected PC in 28 patients. PPs — plasmapheresis; API — absolute platelet increment; CCI — corrected count increment

Таблица 4. Сравнение лабораторных показателей до и после индивидуального подбора

Table 4. Comparison of laboratory parameters before and after individual selection

До подбора Before selection							После подбора After selection					
Больные Patients	АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI			АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI		
	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min
АА (n = 20) AA (n = 20)	2,3 ± 2,2	7	−3	0,8 ± 1,6	3	0	26,2 ± 13,1	55	5	9 ± 4,6	18	2
МДС (n = 17) MDS (n = 17)	4,5 ± 4,8	13	−3	1,8 ± 1,7	6	0	31,9 ± 19,2	79	7	13,1 ± 7,7	34	4
ОМЛ (n = 45) AML (n = 45)	3,9 ± 4,8	19	−4	1,4 ± 1,5	6	0	24,2 ± 14,1	63	0	8,4 ± 4,9	24	0
ОЛЛ (n = 9) ALL (n = 9)	4,8 ± 2,9	7	−2	2,2 ± 1,2	4	0	23,3 ± 11,3	57	5	7,4 ± 3,7	13	1

Примечание. АПТ — абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ — скорректированный прирост тромбоцитов; АА — апластическая анемия; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

Note. API — absolute platelet increment; CCI — corrected count increment; AA — aplastic anemia; MDS — myelodysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; ALL — acute lymphoblastic leukemia.

Таблица 5. Сравнение эффективности трансфузий до и после плазмафереза в сочетании с индивидуально подобранными концентратами тромбоцитов

Table 5. Comparison of transfusion efficacy before and after plasmapheresis combined with individually selected platelet concentrates

До ПА + подбор Before PPs + selection							После ПА + подбор After PPs + selection					
Больные Patients	АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI			АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI		
	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min
АА (n = 4) AA (n = 4)	3,7 ± 2,4	7	0	2,0 ± 2,3	6	0	18,2 ± 12,6	32	2	7,2 ± 4,5	12	1
МДС (n = 8) MDS (n = 8)	3,0 ± 4,4	11	−1	1,2 ± 1,9	5	0	26,6 ± 21,2	76	4	10,2 ± 10,4	36	2
ОМЛ (n = 12) AML (n = 12)	3,0 ± 9,3	30	−11	1,0 ± 2,6	9	0	32,0 ± 21,5	79	9	11,3 ± 7,7	29	2
ОЛЛ (n = 4) ALL (n = 4)	3,0 ± 1,8	2	0	1,0 ± 0,7	2	0	29,0 ± 7,8	37	17	9,0 ± 3,1	13	5

Примечание. ПА — плазмаферез; АПТ — абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ — скорректированный прирост тромбоцитов; АА — апластическая анемия; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

Note. PPs — plasmapheresis; API — absolute platelet increment; CCI — corrected count increment; AA — aplastic anemia; MDS — myelodysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; ALL — acute lymphoblastic leukemia.

До ПА:

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 3,7 × 10⁹/л (от 0 до 7);
- МДС: 3,0 × 10⁹/л (от −1 до 11);
- ОМЛ: 3,0 × 10⁹/л (от −11 до 30);
- ОЛЛ: 3,0 × 10⁹/л (от 0 до 2);

- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 2,0 (от 0 до 6);
 - МДС: 1,2 (от 0 до 5);
 - ОМЛ: 1,0 (от 0 до 9);
 - ОЛЛ: 1,0 (от 0 до 2).
- После ПА:

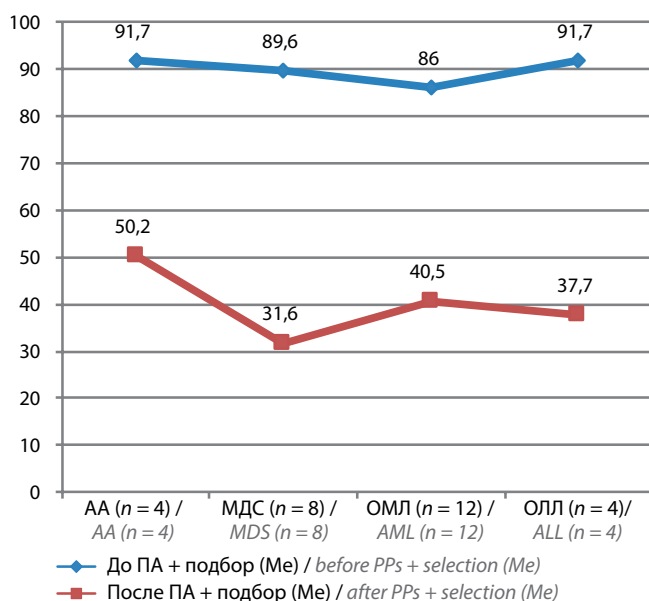


Рис. 4. Частота реагирования сывороток реципиентов с тромбоцитами доноров до и после проведения плазмафереза у 28 больных. ПА — плазмаферез; АА — апластическая анемия; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз

Fig. 4. The response frequency of recipient sera with donor platelets before and after plasmapheresis in 28 patients. PPs — plasmapheresis; AA — aplastic anemia; MDS — myelodysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; ALL — acute lymphoblastic leukemia

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $18,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 2 до 32);
 - МДС: $26,6 \times 10^9/\text{л}$ (от 4 до 76);
 - ОМЛ: $32,0 \times 10^9/\text{л}$ (от 9 до 79);
 - ОЛЛ: $29,0 \times 10^9/\text{л}$ (от 17 до 37);
- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 7,2 (от 1 до 12);
 - МДС: 10,2 (от 2 до 36);
 - ОМЛ: 11,3 (от 2 до 29);
 - ОЛЛ: 9,0 (от 5 до 13).

У 2 больных с высокой степенью аллоиммунизации даже после ПА не удалось подобрать иммунологически совместимые тромбоциты, трансфузии КТ были неэффективны ($\text{АПТ} = 5 \times 10^9/\text{л}$, $\text{СПТ} = 1$); а также сохранялись посттрансфузионные реакции. Вероятно, реакции у данных больных были связаны дополнительно с аллоиммунизацией к белкам плазмы доноров. Поэтому этим больным проводились трансфузии донорских тромбоцитов с замещением донорской плазмы до 80 % добавочными растворами, что позволило предупредить НПР в дальнейшем, но не провести эффективную трансфузию.

При невозможности предупредить посттрансфузионные реакции у больных с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов рекомендуется переливать КТ во взвешивающем растворе [24, 25]. Применение добавочных растворов снижает риск

развития негемолитических посттрансфузионных реакций. Кроме того, использование добавочных растворов при заготовке КТ способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов при сроках хранения до 7 дней [24, 25].

Таким образом, проведение ПА в сочетании с индивидуально подобранными КТ в тот же день у больных с неэффективностью 1-й линии трансфузионной терапии способствовало повышению лабораторных показателей и повышению иммунологической безопасности трансфузий.

На фоне проведения ПА в сочетании с индивидуальным подбором степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар) в среднем снизилась: АА ($n = 4$) с 91,7 до 50,2 %; МДС ($n = 8$) с 89,6 до 31,6 %; ОМЛ ($n = 12$) с 86,0 до 40,5 %; ОЛЛ ($n = 4$) с 91,7 до 37,7 % (рис. 4).

У 26 из 28 больных на фоне проведения ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных КТ удалось купировать геморрагический синдром, у 2 больных удалось снизить степень его выраженности.

Таким образом, проведение ПА в сочетании с трансфузиями КТ по индивидуальному подбору (HLA и HPA) в тот же день у больных с неэффективностью 1-й линии трансфузионной терапии способствовало повышению лабораторных показателей и повышению иммунологической безопасности трансфузий, а также способствовало увеличению вероятности подбора при трансфузиях КТ совместимых пар донор — реципиент, что приводило к росту эффективности трансфузий КТ.

У 2 больных (1-АА; 1-ОМЛ) эффекта не было отмечено: степень аллоиммунизации до ПА и после составляла 100 %, что не позволило подобрать совместимые пары донор — реципиент и провести эффективную трансфузию КТ, что может быть связано с наличием инфекционных осложнений или другими механизмами развития рефрактерности (аутоиммунный цитолиз, гаптенный или вирусассоциированный генез тромбоцитопении).

Заключение

Всех больных с признаками рефрактерности к трансфузиям донорских КТ целесообразно включать в 1-ю линию терапии компонентами донорской крови — протокол «Индивидуальный подбор пары донор — реципиент для трансфузии тромбоцитов».

Индивидуальный подбор по HLA и HPA методом перекрестного совмещения на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Galileo-Neo (Immucor) повышает клиническую эффективность и иммунологическую безопасность, увеличивает абсолютный и скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов, а также снижает частоту возникновения посттрансфузионных реакций.

При постановке индивидуальных проб на совмещение пары донор — реципиент следует использовать

не менее 3 образцов тромбоцитов от случайных доноров.

При неэффективности индивидуального подбора (высокая степень аллоиммунизации, отсутствие клинической эффективности трансфузий) в качестве 2-й линии терапии следует применять процедуры ПА, что способствует значительному снижению количества циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител в плазме реципиента и в сочетании с трансфузиями по индивидуальному подбору в тот же день, увеличивает вероятность совместимых пар донор — реципиент, повышает клиническую эффективность и иммунологическую безопасность трансфузий.

Для эффективного лечения рефрактерности к трансфузиям КТ количество процедур ПА должно состав-

лять не менее 5–6, интервал между процедурами рекомендуется соблюдать от 1 до 3 дней.

При сохраняющихся посттрансфузионных реакциях вследствие аллоиммунизации белками донорской плазмы рекомендуется переливать донорские тромбоциты во взвешивающем растворе с замещением до 80 % донорской плазмы. Применение добавочных растворов снижает риск развития негемолитических посттрансфузионных реакций.

При неэффективности ПА в сочетании с индивидуальным подбором следует учитывать другие факторы, ассоциированные с рефрактерностью к трансфузиям: бактериальные и вирусные инфекции, прием лекарственных препаратов, вызывающих гаптенную тромбоцитопению, наличие опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schiffer C.A., Bohlke K., Delaney M., et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(3):283–99. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1734. PMID: 29182495.
- Hod E., Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142(3):348–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x16. PMID: 18510692.
- Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и анти-тромбоцитарные антитела. М.:Монолит; 2003. 128 с. [Zotikov E.A., Babaeva A.G., Golovkina L.L. Platelets and antiplatelet antibodies. Moscow: Monolit, 2003; 128 p. (In Russ.)].
- Головкина Л.Л.; Генетическая рестрикция гуморального иммунного ответа. *Онкогематология* 2014;9(2):58–62. [Golovkina L.L. Genetic restriction of humoral immune response. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):58–62 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-58-64.
- Головкина Л.Л., Зотиков Е.А. Аллоиммунизация к антигенам систем HPA и HLA у гематологических больных с множественными трансфузиями компонентов крови. *Новое в трансфузиологии* 2003;34:12–22. [Golovkina L.L., Zotikov E.A. Alloimmunization to HPA and HLA antigens in hematological patients with multiple blood components transfusions. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 2003; 34:12–22 (In Russ.)].
- Wallington T. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy M., Pamphilon D. *Practical Transfusion Medicine*. London: Blackwell Publishing Ltd., 2009. P. 7–18.
- Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2013;8(4):13–7. [Mineeva N.V., Gavrovskaya S.V., Krobintets I.I. et al. Frequency of erythrocytic, leukocytic and platelets alloantibodies in patients with hematological diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(4):13–7 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-4-13-17.
- Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология* 2013;8(3):60–8. [Mineeva N.V., Krobintets I.I., Blinov M.N., Kapustin S.I. Platelet antigens and antibodies. Literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(3):60–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-3-60-68.
- Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. и др. Влияние гемокомпонентной терапии на показатели иммунитета и образование аллоантител у больных апластической анемией. *Вестник Гематологии* 2015;11(3):4–8. [Glazanova T.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E. et al. Effect of hemocomponent therapy on immunity parameters and alloantibodies formation in patients with aplastic anemia. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2015;11(3):4–8 (In Russ.)].
- Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине. *Гематология и трансфузиология* 2010;4:24–31. [Golovkina L.L. Platelet antigens and their medical significance. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2010;4:24–31 (In Russ.)].
- Manis J.P., Silberstein L.E. Platelet refractoriness: It's not the B-all and end-all. *Blood* 2016;127(14):1740–1. DOI: 10.1182/blood-2016-02-695437. PMID: 27056995.
- Brouk H., Bertrand G., Zitouni S. et al. HPA antibodies in Algerian multitransfused patients: Prevalence and involvement in platelet refractoriness. *Transfus Apher Sci* 2015;52(3):295–299. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.028. PMID: 25620758.
- Красникова Н.А., Порешина Л.П., Головкина Л.Л., Зотиков Е.А. Выявление антитромбоцитарных антител у больных с тромбоцитопенией. *Новое в трансфузиологии* 1999;24:44–9. [Krasnikova N.A., Poreshina L.P., Golovkina L.L., Zotikov E.A. Identification of antiplatelet antibodies in patients with thrombocytopenia. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 1999;24:44–9 (In Russ.)].
- Jia Y., Li W., Liu N., et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transf Med* 2014;24(6):406–10. DOI:10.1111/tme.12157. PMID: 25327352.
- Головкина Л.Л., Кутыня Р.М., Зотиков Е.А., и др. Влияние плазмафереза, проводимого в сочетании с трансфузиями тромбоцитов, на активность антитромбоцитарных антител. *Новое в трансфузиологии* 2001;29:57–65. [Golovkina L.L., Kut'ina R.M., Zotikov E.A. et al. The effect of plasmapheresis in combination with platelet transfusions on antiplatelet antibodies activity. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 2001;29:57–65 (In Russ.)].
- Головкина Л.Л., Кутыня Р.М., Зотиков Е.А. и др. Влияние плазмафереза,

- на активность антитромбоцитарных антител. Клиническая лабораторная диагностика 2002;4:54–5. [Golovkina L.L., Kut'ina R. M., Zotikov E.A. The effect of plasmapheresis on antiplatelet antibodies activity. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics 2002;4:54–5 (In Russ.)].
17. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010;25(3):83–177. DOI: 10.1002/jca.20240. PMID: 20568098.
 18. Калинин Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М.: ЗАО «Трекпор Технолджи», 2006. 168 с. [Kalinin N.N. Clinical application of extracorporeal methods of treatment. Moscow: Trekpor technology, 2006. 168 p. (In Russ.)].
 19. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.В., Вернук М.А. и др. Плазма- и лимфоцитозерез в комплексной терапии апластической анемии. В кн.: Труды восьмой конференции московского общества гемафереза. М., 2000. С. 39–40. [Mikhailova E.A., Yadrkhinskaya V.V., Vernuk M.A. et al. Plasma- and lymphocytopheresis in complex therapy of aplastic anemia. In: Proceedings of the 8th conference of the Moscow society of hemapheresis. Moscow, 2000. P. 39–40 (In Russ.)].
 20. Forest S.K., Hod E.A. Management of the Platelet Refractory Patient. Hematol Oncol Clin North Am 2016;30(3):665–77. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.01.008. PMID: 27113003.
 21. Rachel J.M., Sinor L.T., Tawfic O.W., et al. A solid phase red cell adherence test for platelet cross-matching. Med Lab Sci 1985;42(2):194–5. PMID: 4068931.
 22. Heal J.M., Blumberg N., Masel D. An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. Blood 1987;70(1):23–30. PMID: 3474041.
 23. Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Жибурт Е.Б. Эффективность множественных переливаний тромбоцитов. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2017;3(1):30–7. [Ayupova R.F., Sultanbaev U.S., Zhiburt E.B. Effectiveness of multiple platelet transfusion. Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe 2017;3(1):30–7 (In Russ.)].
 24. Карпова О.В., Ройтман Е.В., Игнатова А.А. и др. Оценка качества тромбоцитарного концентрата, заготовленного методом афереза с использованием добавочного раствора SSP+. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):20–4. [Karpova O.V., Roitman E.V., Ignatova A.A. et al. Evaluation of the quality of platelet concentrate harvested by the apheresis method with the use of a pre-bath SSP+ solution. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(2):20–4 (In Russ.)].
 25. Kiefel V. Reactions Induced by Platelet Transfusions. Transfus Med Hemother 2008;35(5):354–8. DOI:10.1159/000151350. PMID: 21512624.

Вклад авторов

Е.А. Михайлова, В.В. Троицкая, А.Ф. Рахмани: выборка больных для исследования;
И.В. Дубинкин, А.Ф. Рахмани: разработка дизайна исследования;
О.С. Калмыкова: проведение индивидуального подбора тромбоцитов;
О.С. Калмыкова, А.Ф. Рахмани: получение лабораторных данных для исследования;
В.С. Галузяк, А.Ф. Рахмани: проведение плазмафереза;
А.Ф. Рахмани, И.В. Дубинкин: анализ полученных данных (включая статистический);
А.Ф. Рахмани: обзор публикаций по теме статьи;
А.Ф. Рахмани: написание текста рукописи;

Е.А. Михайлова, И.В. Дубинкин, Т.В. Гапонова: редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.A. Mikhaylova, V.V. Troitskaya, A.F. Rakhmani: patient selection for the study;
I.V. Dubinkin, A.F. Rakhmani: study design;
O.S. Kalmykova: individual platelet selection;
O.S. Kalmykova, A.F. Rakhmani: collection of lab data for the study;
V.S. Galuzayak, A.F. Rakhmani: plasmapheresis;
A.F. Rakhmani, I.V. Dubinkin: data analysis (including statistics);
I.V. Dubinkin: literature review;
I.V. Dubinkin: article preparation;
E.A. Mikhaylova, I.V. Dubinkin, T.V. Gaponova: manuscript editing.

ORCID авторов

А.Ф. Рахмани: <https://orcid.org/0000-0002-1568-0999>
О.С. Калмыкова: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
Е.А. Михайлова: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>
И.В. Дубинкин: <http://orcid.org/0000-0001-5347-0127>
В.В. Троицкая: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

ORCID of authors

A.F. Rakhmani: <https://orcid.org/0000-0002-1568-0999>
O.S. Kalmikova: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

I.V. Dubinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5347-0127>
V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

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

Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмочитомой

М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, А.М. Ковригина, Н.Л. Дейнеко, М.В. Соловьев,
Э.Г. Гемджян, В.Г. Савченко

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

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

Цель исследования. Изучение гистологического строения опухолевого субстрата костного мозга (КМ) и плазмочитомы у больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. В дебюте заболевания плазмочитомой была диагностирована у 21 больного: костная, ассоциированная с костями скелета — у 14 больных, экстрамедуллярная, формирующаяся в различных органах, не связанных с костной тканью, — у 7 пациентов. Всем больным была выполнена трепанобиопсия КМ и биопсия плазмочитомы с последующим гистологическим исследованием. Просмотр гистологических препаратов КМ и плазмочитомы осуществлен с использованием микроскопа LEICA DM4000B. При статистическом анализе данных использован частотный анализ (таблицы сопряженности, критерий Фишера — Фримана).

Результаты. Проведенный анализ показал, что у больных ММ с экстрамедуллярной плазмочитомой морфологический вариант КМ статистически значимо отличался от такового у больных ММ с костной плазмочитомой и без плазмочитомы. В результате проведенного анализа стала очевидной взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедуллярной плазмочитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедуллярной плазмочитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмочитомы.

Заключение. Доказанные различия в гистологическом строении КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмочитомой свидетельствуют о том, что данная форма болезни стоит обособленно и требует дальнейшего детального изучения с позиций патоморфологии.

Ключевые слова: множественная миелома, плазмочитомы, костный мозг, трепанобиопсия

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмочитомой. Онкогематология 2018;13(2):73–81.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81

Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma

M. V. Firsova, L. P. Mendeleeva, A. M. Kovrigina, N. L. Deyneko, M. V. Soloviev, E. G. Gemdzhyan, V. G. Savchenko
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy Proezd,
125167 Moscow, Russia

Objective. To study the histological structure of bone marrow (BM) and plasmacytoma tumor substrate in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. The study included 35 patients (19 men and 16 women) aged 23 to 73 years with newly diagnosed MM. At the first onset of the disease plasmacytoma was diagnosed in 21 patients: bone plasmacytoma, associated with skeletal bones — in 14 patients; extramedullary plasmacytoma, emerging in various organs not connected with bone tissue — in 7 patients. All patients underwent BM trephine biopsy and plasmacytoma biopsy with subsequent histological examination. BM and plasmacytoma histological specimens were studied using LEICA DM4000B microscope. Frequency domain analysis (cross tables, Fisher—Freeman test) was used for data statistical analysis.

Results. The analysis showed that the histological features of BM in MM patients with extramedullary plasmacytoma statistically significantly differed from that in MM patients with bone plasmacytoma and without plasmacytoma. As a result of the analysis, the relationship between BM morphological variant and tumor advancement became apparent. When comparing the morphological pattern of the bone and extramedullary plasmacytomas, no significant differences were found, however, the substrate of the extramedullary plasmacytoma was more often represented by tumor cells with immature morphology as compared to the substrate of the bone plasmacytoma.

Conclusion. The established differences in the histological structure of the BM in MM patients with extramedullary plasmacytoma suggest that this type of the disease stands apart and requires further detailed pathomorphological study.

Keywords: multiple myeloma, plasmacytoma, bone marrow, trephine biopsy

For citation: Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):73–81.

Введение

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации способствует более частому обнаружению костной и экстрамедуллярной плазмцитомы у больных множественной миеломой (ММ). По данным разных авторов частота встречаемости плазмцитомы у больных с впервые диагностированной ММ варьирует от 3,5 до 18 %, в рецидиве болезни — от 6 до 30 % [1–5]. В случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости, и плазмцитома выходит за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [2]. При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируется изолированная экстрамедуллярная плазмцитома в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью. Проведение инвазивных хирургических процедур может приводить к локальному формированию плазмцитомы — в зоне манипуляции [2, 6, 7]. Несмотря на активную дискуссию, в настоящее время нет четко сформулированного определения, обозначающего наличие патологического очага. В клинической практике употребляются термины «костная плазмцитома», «внекостная плазмцитома», «экстрамедуллярная плазмцитома», «мягкотканый компонент», «мягкотканная плазмцитома». J. Blade, S.Z. Usmani, P. Wu рассматривают в рамках термина «экстрамедулярное поражение» как костную, так и экстрамедуллярную плазмцитому; M. Weinstock, L. Rasche, T.B. Bartel исключают костную плазмцитому из спектра изучения экстрамедуллярной миеломы [1–2, 8–11]. Эксперты сходятся во мнении о необходимости разработки унифицированного протокола диагностики, классификации, подходов к терапии ММ, протекающей с плазмцитомой.

Наличие экстрамедуллярного поражения осложняет течение ММ, приводя к значимому снижению выживаемости — общей и без прогрессии [4]. Низкие показатели выживаемости на фоне современных терапевтических схем лечения диктуют необходимость разработки более адекватной тактики терапии пациентов с ММ, протекающей с плазмцитомой. Эксперты считают, что больных ММ с плазмцитомой в дебюте болезни необходимо относить к группе высокого риска и, следовательно, лечить более агрессивными режимами [12]. Вопрос о том, проводить ли терапию больных ММ с плазмцитомой химиотерапевтическими схемами, применяемыми при лимфомах, или же воздействовать режимами, общепринятыми для терапии ММ, остается открытым [13].

В настоящее время активно изучаются причины «ускользания» миеломной клетки из-под контроля

стромального микроокружения костного мозга (КМ) при формировании костной и экстрамедуллярной плазмцитомы [2]. Патогенез экстрамедуллярного роста опухоли сложен, детально не изучен и, вероятно, обусловлен утратой взаимодействия между плазматическими клетками и микроокружением КМ, которое играет важнейшую роль в процессах пролиферации и миграции клеток. Среди причин экстрамедуллярной локализации плазматической клетки предполагаются подавление экспрессии молекул адгезии (CD56, VLA-4), нарушение регуляции хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CXCR4) и тетраспанинов (CD81, CD82), увеличение активности гепараназы-1, неоангиогенез, активация сигнальных путей в связи с наличием мутаций. Приведенные механизмы в настоящее время являются предположениями, так как научные исследования на большой когорте пациентов отсутствуют, а представленные в литературе результаты исследований на малых выборках больных противоречивы.

В опубликованных работах недостаточно внимания уделено исследованию морфологического строения клеток опухолевого субстрата КМ и плазмцитомы у пациентов с ММ. В небольших сериях наблюдений показано, что клетки костной плазмцитомы характеризуются зрелой морфологией, а субстрат экстрамедуллярной плазмцитомы чаще представлен клетками с незрелой морфологией [2, 14–18].

В связи с этим представляется важным более подробно рассмотреть и сопоставить морфологические особенности опухолевого субстрата в КМ и плазмцитоме у больных ММ.

Цель исследования — изучение гистологического строения опухолевого субстрата КМ и плазмцитомы у больных ММ.

Материалы и методы

В исследование включено 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. В дебюте заболевания плазмцитома была диагностирована у 21 больного: костная — у 14, экстрамедуллярная — у 7.

Костная плазмцитома чаще была выявлена в плоских костях — позвонках, ребрах, костях черепа. Единичные случаи поражения зафиксированы в ключице, плечевой кости. Экстрамедуллярная плазмцитома выявлена в различных органах и тканях — в печени, желудке, брюшной полости и забрюшинном пространстве, мягких тканях шеи, молочной железе, мышцах плечевого пояса, коже. У 7 из 14 больных ММ с костной плазмцитомой опухолевое новообразование было единичным, у остальных пациентов отмечены

множественные костные плазмоцитомы. У 3 из 7 больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой одновременно определена и костная плазмоцитома.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG, 2014). Диагностические мероприятия включали иммунохимическое исследование крови и мочи, морфологическое исследование трепанобиоптатов КМ и биоптатов плазмоцитомы, рентгенологическое исследование костей скелета, общий и биохимический анализы крови. Срок наблюдения за первичными больными составил от 5 до 62 мес (медиана 24 мес). В табл. 1 представлена характеристика пациентов с учетом иммунохимического варианта миеломы, стадии по Durie – Salmon (D–S) и International Staging System (ISS), значений лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гемоглобина.

Как видно из табл. 1, медиана возраста больных с плазмоцитомой и без таковой в дебюте ММ была примерно одинаковой: 55,9 и 58,9 года соответственно. У большинства больных (57 %) присутствовала секреция парапротеина G. По классификации D–S отмечено следующее распределение больных: II и III стадии соответственно – у 8 и 13 больных с плазмоцитомой и у 5 и 9 пациентов без плазмоцитомы. Функция почек у всех больных с плазмоцитомой была сохранной (подстадия A), у 4 больных без плазмоцитомы отмечалась миеломная нефропатия в дебюте болезни.

Всем больным была выполнена трепанобиопсия КМ с последующим гистологическим исследованием. Двадцати одному больному с ММ, заболевание у которых протекало с наличием плазмоцитомы, выполнялась биопсия плазмоцитомы. Просмотр гистологических препаратов КМ и плазмоцитомы осуществлен с использованием микроскопа LEICA DM4000B.

При статистическом анализе данных использован частотный анализ (таблицы сопряженности, критерий Фишера–Фримана). Критический уровень значимости p принят равным 0,05 (корректировался при множественных сравнениях). Расчеты проводились в статистическом пакете SPSS 16.0.2.

Результаты

Гистологическое исследование костного мозга больных ММ. В зависимости от клеточного состава и гистоархитектоники в гистологическом препарате КМ было выделено 3 морфологических варианта:

- вариант I: интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза, без формирования скоплений;
- вариант II: массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками или их многочисленными мелко- и крупноочаговые скопления;
- вариант III: массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией (с различным соотношением проплазмоцитов, плазмобластов).

Таблица 1. Характеристика больных симптоматической множественной миеломой

Table 1. Characteristics of patients with symptomatic multiple myeloma

Исследуемый параметр Study parameter	Симптоматическая ММ, Symptomatic MM	
	с плазмоцитомой with plasmacytoma (n = 21)	без плазмоцитомы without plasmacytoma (n = 14)
Возраст (лет), медиана (разброс значений) Age (years), median (range of values)	55,9 (23–73)	58,9 (42–72)
Пол (м/ж) Gender (m/f)	10/11	9/5
Плазмоцитома Plasmacytoma		–
Костная bone	14	
Экстрамедуллярная extramedullary	7	
Иммунохимический вариант ММ Immunochemical variant of MM		
G	11	9
A	5	1
B-J	4	4
Биклон (A + G) Biclonal (A + G)	1	–
Стадия по D–S Stage by D–S		
IIA	8	3
IIB	–	2
IIIA	13	7
IIIB	–	2
Стадия по ISS Stage by ISS		
I	8	2
II	9	4
III	4	8
β2-микроглобулин >3,5 мг/л β2-microglobulin >3.5 mg/L	9	12
ЛДГ (Е/л), медиана (разброс значений) LDH (U/L), median (range of values)	370,5 (167–766)	317,5 (196–967)
Гемоглобин (г/л), медиана (разброс значений) Hemoglobin (g/L), median (range of values)	121 (86–156)	110 (75–138)

Примечание. ММ – множественная миелома; ISS – International Staging System (Международная система стадирования); ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. MM – multiple myeloma; ISS – International Staging System; LDH – lactate dehydrogenase.

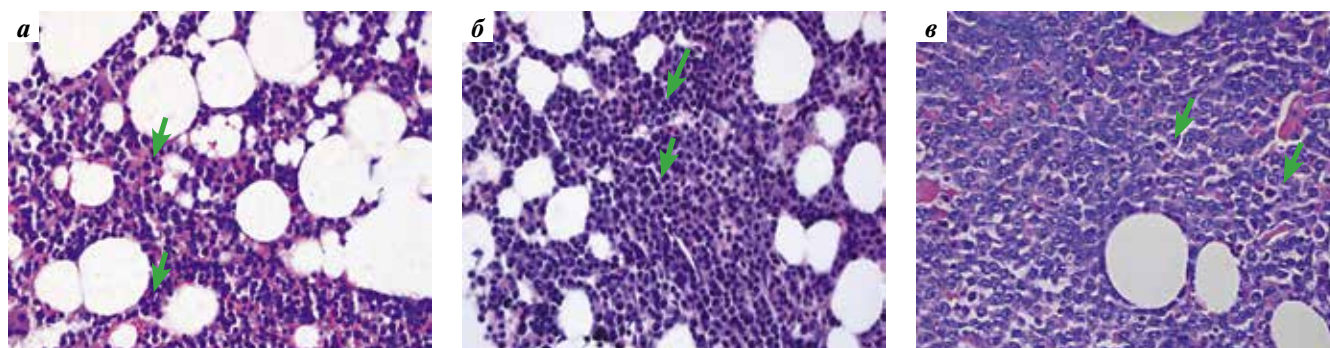


Рис. 1. Гистологическая картина костного мозга у больных первичной множественной миеломой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$: а — интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза, плазматические клетки показаны стрелками; б — массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, двухядерные формы показаны стрелками; в — массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией. Присутствуют опухолевые клетки с морфологией проплазмочитов и плазмобластов, фигуры митозов показаны стрелками

Fig. 1. Histological picture of bone marrow in primary multiple myeloma patients. Hematoxylin + eosin, $\times 400$: а — interstitial infiltration by mature plasma cells scattered among myelopoiesis elements, plasma cells are indicated by arrows; б — massive infiltration by mature plasma cells, the dual-nuclear forms are indicated by arrows; в — massive infiltration of plasma cells with immature morphology. There are tumor cells with the morphology of the proplasmocytes and plasmablasts, the mitosis figures are indicated by the arrows

Таблица 2. Частота различных морфологических вариантов костного мозга у первичных больных множественной миеломой

Table 2. Frequency of various bone marrow morphological variants in primary multiple myeloma patients

Наличие плазмцитомы The presence of plasmacytoma	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками interstitial loose infiltration by mature plasma cells	массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками (скопления) massive infiltration of mature plasma cells (clusters)	массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками massive infiltration by immature plasma cells
Без плазмцитомы ($n = 14$) without plasmacytoma ($n = 14$)	0 % (0/14)	92,9 % (13/14)	7,1 % (1/14)
С плазмцитомой ($n = 21$) with plasmacytoma ($n = 21$)	38,1 % (8/21)	52,4 % (11/21)	9,5 % (2/21)
<i>p</i>	<0,01	<0,01	>0,05

На рис. 1 представлены фотографии гистологических препаратов КМ первичных больных ММ, иллюстрирующие различные варианты инфильтрации плазматическими клетками.

При гистологическом исследовании КМ больных с костной плазмцитомой опухолевый субстрат представлен чаще (в 71,4 % случаев) массивной инфильтрацией КМ зрелыми плазматическими клетками, их многочисленными мелко- и крупноочаговыми скоплениями. Реже (в 28,6 % случаев) отмечалась рыхлая интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками. Ни в одном случае не наблюдалась массивная инфильтрация КМ плазматическими клетками с незрелой морфологией.

При гистологическом исследовании КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмцитомой более чем в половине случаев (57,1 %) определялась интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза. Более чем у 1/4 пациентов (28,6 %) опухолевый суб-

страт КМ был представлен массивной инфильтрацией плазматическими клетками с незрелой морфологией, в 2 раза реже (14,3 %) встречалась массивная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками.

Гистологическое исследование КМ больных ММ без плазмцитомы в большинстве случаев (92,9 %) выявило массивную инфильтрацию зрелыми плазматическими клетками, их множественные мелкие и крупноочаговые скопления. Лишь в 1 случае отмечалась массивная инфильтрация КМ плазматическими клетками с незрелой морфологией. Ни в одном случае у больных ММ без плазмцитом в КМ не встречалась интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками.

С целью выявления возможных различий в морфологическом строении КМ нами проведен сравнительный анализ различных вариантов поражения КМ у больных с плазмцитомой и без нее (табл. 2).

Проведенный статистический анализ показал, что морфологические варианты КМ при ММ

Таблица 3. Частота различных морфологических вариантов костного мозга у первичных больных множественной миеломой

Table 3. Frequency of various bone marrow morphological variants in primary multiple myeloma patients

Локализация плазмцитомы Plasmacytoma localization	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками interstitial infiltration by mature plasma cells	массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками (скопления) massive infiltration of mature plasma cells (clusters)	массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками massive infiltration by immature plasma cells
Без плазмцитомы Without plasmacytoma	0 % (0/14)	92,9 % (13/14)	7,1 % (1/14)
Костная Bone	28,6 % (4/14)	71,4 % (10/14)	0 % (0/14)
Экстрамедуллярная Extramedullary	57,1 % (4/7)	14,3 % (1/7)	28,6 % (2/7)
<i>p</i>	<0,01	<0,01	>0,05

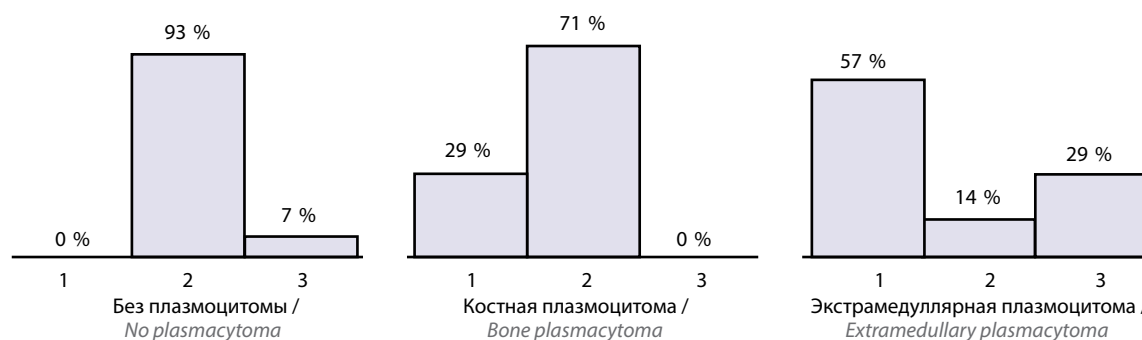


Рис. 2. Различные морфологические варианты костного мозга у больных множественной миеломой: 1 — интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками; 2 — массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, формирующими скопления; 3 — массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками

Fig. 2. Different morphological variants of bone marrow in multiple myeloma patients: 1 — interstitial infiltration by mature plasma cells; 2 — massive infiltration by mature plasma cells, forming clusters; 3 — massive infiltration by immature plasma cells

с плазмцитомой и без нее достоверно различаются. У больных ММ с плазмцитомой более чем в 1/3 случаев (38,1 %) наблюдалась интерстициальная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками, у пациентов с ММ без плазмцитомы данный морфологический вариант КМ не встречался. Массивная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками или их скоплениями достоверно чаще встречалась у пациентов без плазмцитомы по сравнению с больными ММ с плазмцитомой (92,9 % против 52,4 %). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась одинаково редко: 9,5 % у больных с плазмцитомой и 7,1 % — без плазмцитомы.

Далее мы проанализировали частоту различных морфологических вариантов КМ у пациентов с костной, экстрамедуллярной плазмцитомой и без плазмцитомы (табл. 3).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинически значимым характеристикам.

Приведенные данные наглядно продемонстрированы на рис. 2.

Проведенный анализ показал, что у больных ММ с экстрамедуллярной плазмцитомой морфологический вариант КМ статистически значимо отличался от такового у больных ММ с костной плазмцитомой и без плазмцитомы. Так, опухолевый субстрат КМ больных с экстрамедуллярной плазмцитомой достоверно чаще ($p < 0,01$) был представлен интерстициальной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками, чем у больных с костной плазмцитомой (57 % против 29 %) или же чем у больных без плазмцитомы, у которых данный морфологический вариант не встречался. У больных без плазмцитомы и пациентов с костной плазмцитомой опухолевый субстрат КМ в большинстве случаев был представлен массивной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками или их скоплениями (93 и 71 % соответственно). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась примерно у трети больных с экстрамедуллярной плазмцитомой, только у 7 % больных без плазмцитомы и не встречалась у пациентов с костной плазмцитомой.

Таблица 4. Взаимосвязь между морфологическим вариантом костного мозга и распространенностью опухолевого процесса

Table 4. The relationship between bone marrow morphological variant and tumor advancement

Вероятность возникновения Probability of occurrence	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	ЕСЛИ интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, ТО IF Interstitial loose infiltration by mature plasma cells THEN	ЕСЛИ массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, ТО IF Massive infiltration of mature plasma cells THEN	ЕСЛИ массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками, ТО IF Massive infiltration of immature plasma cells THEN
Часто Often	Экстрamedулярная плазмоцитома Extramedullary plasmacytoma	Без плазмоцитомы Without plasmacytoma	Без плазмоцитомы Without plasmacytoma
Достаточно часто Quite often	—	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma	—
Возможно Possibly	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma	—	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma

В результате проведенного анализа стала очевидной взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса. На этом основании нами предложены дополнительные диагностические мероприятия к алгоритму диагностики ММ (табл. 4). Так, если в трепанобиоптате выявлена интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, необходимо тщательное дообследование больных с целью исключения плазмоцитомы — костной или экстрамедулярной.

Гистологическое исследование плазмоцитомы у больных ММ

В зависимости от клеточного состава в гистологическом препарате биоптата плазмоцитомы было выделено 2 морфологических варианта:

- вариант I: массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками;
- вариант II: массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией (с различным соотношением проплазмоцитов, плазмобластов).

На рис. 3 представлены фотографии гистологических препаратов плазмоцитомы, иллюстрирующие различные морфологические варианты опухолевого субстрата.

При гистологическом исследовании биоптатов костной плазмоцитомы у 10 больных отмечалась массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, в 4 случаях — опухолевыми клетками с незрелой морфологией.

Гистологическое исследование биоптатов экстрамедулярной плазмоцитомы выявило массивную инфильтрацию зрелыми плазматическими клетками у 3 больных. В 4 случаях опухолевый субстрат плазмоцитомы был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией.

В табл. 5 представлена частота встречаемости различных морфологических вариантов опухолевого суб-

страта, выявленных в биопсийном материале плазмоцитомы у первичных больных ММ. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедулярной плазмоцитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедулярной плазмоцитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмоцитомы (57,1 % против 28,6 %).

Обсуждение

Мы не обнаружили в литературе работ, посвященных сравнению гистологической картины опухолевого субстрата КМ у больных ММ с костной, экстрамедулярной плазмоцитомой и без плазмоцитомы. Нами проанализирована частота различных вариантов поражения КМ в этих группах больных. Было показано, что у больных ММ с экстрамедулярной плазмоцитомой гистологическое строение КМ отличается от строения КМ больных с костной плазмоцитомой или без плазмоцитомы. Так, опухолевый субстрат КМ больных с экстрамедулярной плазмоцитомой достоверно чаще был представлен интерстициальной рыхлой инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками, чем у больных с костной плазмоцитомой (57 % против 29 %) или же чем у больных без плазмоцитомы, у которых данный гистологический вариант не встречался. У больных без плазмоцитомы и пациентов с костной плазмоцитомой субстрат опухоли в большинстве случаев был представлен массивной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками или их многочисленными мелко- и крупноочаговыми скоплениями (93 и 71 % соответственно). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась примерно у 1/3 больных с экстрамедулярной плазмоцитомой, у 7 % больных без плазмоцитомы и не встречалась у пациентов с костной плазмоцитомой.

Исследования, посвященные изучению морфологической картины биоптата плазмоцитомы, немногочисленны. В некоторых работах показано, что клетки

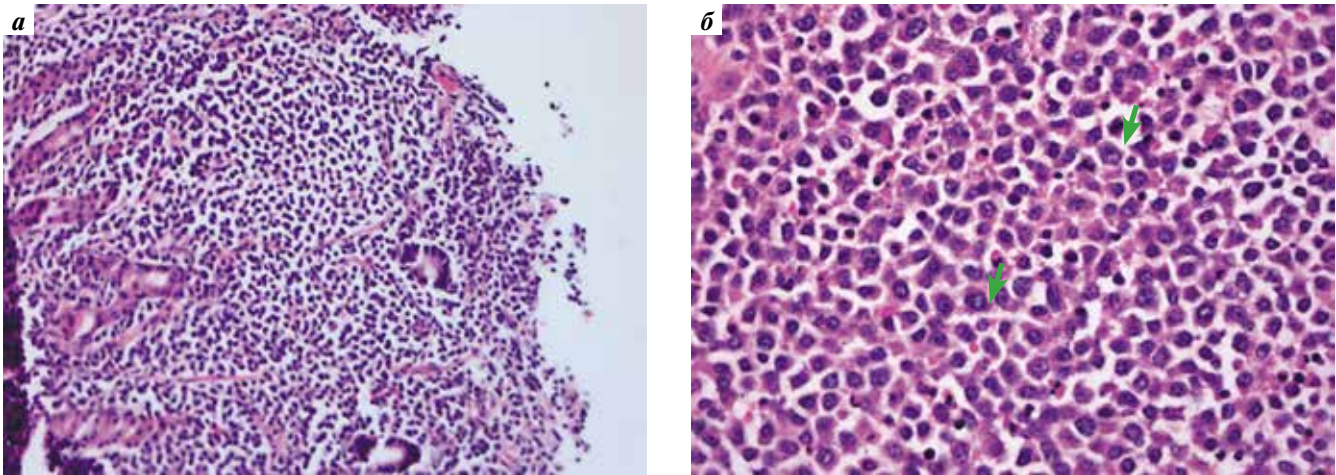


Рис. 3. Гистологическая картина плазмоцитомы у больных первичной множественной миеломой. Окраска гематоксилином и эозином: а — биоптат экстрамедуллярной плазмоцитомы желудка, массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, $\times 200$; б — биоптат костной плазмоцитомы черепа, массивная инфильтрация опухолевыми клетками с незрелой морфологией, $\times 400$. Стрелками указаны плазмобласты (бластная структура ядра, крупное ядрышко, узкая цитоплазма)

Fig. 3. Histological picture of plasmacytoma in primary multiple myeloma patients. Hematoxylin + eosin: a — biopsy specimen of extramedullary plasmacytoma of the stomach, massive infiltration by mature plasma cells, $\times 200$; б — biopsy specimen of skull bone plasmacytoma, massive infiltration by tumor cells with immature morphology, $\times 400$. Arrows indicate plasmablasts (blast core structure, large nucleolus, narrow cytoplasm)

Таблица 5. Частота различных морфологических вариантов плазмоцитомы у первичных больных множественной миеломой

Table 5. The frequency of different morphological variants of the plasmacytoma in primary multiple myeloma patients

Локализация плазмоцитомы Plasmacytoma localization	Морфологический вариант плазмоцитомы — массивная инфильтрация плазматическими клетками Morphological variant of plasma- cytoma — massive infiltration by plasma cells		P
	зрелыми mature	незрелыми immature	
Костная Bone	71,4 % (10/14)	28,6 % (4/14)	0,35
Экстрамедуллярная Extramedullary	42,9 % (3/7)	57,1 % (4/7)	

костной плазмоцитомы чаще характеризуются зрелой морфологией, в то время как клетки экстрамедуллярной плазмоцитомы представлены молодыми, незрелыми формами [14–17]. Необходимо отметить, что большинство этих работ посвящено изучению экстрамедуллярных рецидивов ММ, а морфологическая картина клеток опухолевого субстрата в дебюте и рецидиве болезни может различаться. Мы исследовали морфологическую картину субстрата плазмоцитомы у 14 больных с костной

и 7 пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой в дебюте ММ. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедуллярной плазмоцитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедуллярной плазмоцитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмоцитомы (57,1 % против 28,6 %).

Доказанные различия в гистологическом строении КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой свидетельствуют о том, что данная форма болезни может рассматриваться как обособленная и требует дальнейшего детального изучения с позиций патоморфологии.

Кроме того, выявленная взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса при ММ позволяет улучшить диагностику заболевания посредством простого рутинного исследования трепанобиоптата КМ. Так, пользуясь приведенным выше диагностическим алгоритмом, на этапе гистологического исследования трепанобиоптата КМ можно выявить категорию больных, у которых вполне вероятно наличие плазмоцитомы. При дополнительном исследовании данной группы пациентов при помощи высокочувствительных методик визуализации увеличится число своевременно диагностируемых плазмоцитом и, соответственно, улучшится качество медицинской помощи пациентам с ММ.

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

1. Bartel T.B., Haessler J., Brown T.L. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068–76. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280. PMID: 19443657.
2. Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3805–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290. PMID: 21900099.
3. Bladé J., Kyle R.A., Greipp P.R. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996;93(2):345–51. PMID: 8639427.
4. Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329. PMID: 19633044.
5. Varga C., Xie W., Laubach J. et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br J Haematol* 2015;169(6):843–50. DOI: 10.1111/bjh.13382. PMID: 26032514.
6. De Larrea C.F., Rosiñol L., Cibeira M.T. et al. Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures. *Eur J Haematol* 2010;85(5):448–51. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01504.x. PMID: 20964719.
7. Rosenblum M.D., Bredeson C.N., Chang C. et al. Subcutaneous plasmacytomas with tropism to sites of previous trauma in a multiple myeloma patient treated with an autologous bone marrow transplant. *Am J Hematol* 2003;72(4):274–7. DOI: 10.1002/ajh.10296. PMID: 12666140.
8. Rasche L., Bernard C., Topp M.S. et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol* 2012;91(7):1031–7. DOI: 10.1007/s00277-012-1414-5. PMID: 22286070.
9. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(6):1135–41. DOI: 10.3109/10428194.2012.740562. PMID: 23210572.
10. Wu P., Davies F.E., Boyd K. et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(2):230–5. DOI: 10.1080/10428190802657751. PMID: 19197724.
11. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A. et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012;97(11):1761–76. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698. PMID: 22689675.
12. Lonial S., Boise L.H., Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 2015;126(13):1536–43. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653261. PMID: 26272217.
13. Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. Extramedullary disease in multiple myeloma in the era of novel agents. *Br J Haematol* 2015;169(6):763–5. DOI:10.1111/bjh.13384. PMID: 25825255.
14. Cerny J., Fadare O., Hutchinson L. et al. Clinicopathological features of extramedullary recurrence/relapse of multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81(1):65–9. DOI:10.1111/j.1600-0609.2008.01087.x. PMID: 18462256.
15. Katodritou E., Gastari V., Verrou E. et al. Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? *Leuk Res* 2009;33(8):1137–40. DOI:10.1016/j.leukres.2009.01.036. PMID: 19250676.
16. Pasmantier M.W., Azar H.A. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases. *Cancer* 1969;23(1):167–74. PMID: 5763250.
17. Dawson M.A., Patil S., Spencer A. Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. *Haematologica* 2007;92(1):143–4. PMID: 17229655.
18. Firsova M.V., Mendeleva L.P., Kovrigina A.M. et al. Histopathological Features of Bone Marrow and Extramedullary Sites in Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2017; 130(Suppl. 1):5358.

Вклад авторов

М.В. Фирсова: концепция, сбор данных, написание статьи;

Л.П. Менделеева: концепция, дизайн исследования, интерпретация данных, участие в написании статьи;

А.М. Ковригина: выполнение гистологического и ИГХ — исследований костного мозга и плазмцитомы, интерпретация данных, участие в написании статьи;

Н.Л. Дейнеко: обработка данных;

М.В. Соловьев: предоставление материалов исследования, участие в написании статьи;

Э.Г. Гемджян: статистическая обработка данных;

В.Г. Савченко: концепция, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Firsova: concept, data collection, article writing;

L.P. Mendeleva: concept and design, interpretation of data, article writing;

A.M. Kovrigina: performance of histological and immunohistochemistry study of bone marrow and plasmacytoma specimens, interpretation of data, article writing;

N.L. Deineko: data processing;

M.V. Soloviev: provision of materials, article writing;

E.G. Gemdzhian: statistical analysis;

V.G. Savchenko: concept, final approval of the article.

ORCID авторов

М.В. Фирсова: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Л.П. Менделеева: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

А.М. Ковригина: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Н.Л. Дейнеко: <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>

М.В. Соловьев: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Э.Г. Гемджян: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

В.Г. Савченко: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

ORCID of authors

M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

N.L. Deineko: <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>

M.V. Soloviev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

E.G. Gemdzhian: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

V.G. Savchenko: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.03.2018. **Article received:** 30.03.2018.

Принята к публикации: 24.04.2018. **Accepted for publication:** 4.04.2018.

Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В.А. Лавриненко, Ю.Е. Марейко, Е.Ю. Березовская, М.В. Стеганцева, Н.В. Минаковская, М.В. Белевцев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;
Республика Беларусь, 223053 Минский р-н, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контакты: Виктория Александровна Лавриненко lavrinenkovictoria@gmail.com

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) применяется для лечения широкого круга первичных иммунодефицитов (ПИД). Исследование особенностей становления гемопоэтического химеризма у пациентов с различными ПИД и его связи с исходом аллоТГСК представляет большой интерес. В исследование включены 16 аллоТГСК у пациентов с ПИД. Трехлетняя общая выживаемость составила $72,2 \pm 12,0$ %. У 13 (81,25 %) пациентов удалось достигнуть полного донорского химеризма (ПДХ). У 3 (18,75 %) пациентов наблюдалось длительное персистирование смешанного химеризма (СХ). При СХ в периферической крови Т-клеточная субпопуляция представлена в основном клетками донора, а гранулоциты преимущественно или полностью клетками реципиента; уровень химеризма в субпопуляции В-лимфоцитов значительно различается от их полного отсутствия (0 % химеризм) до ПДХ. У пациентов с ПИД может наблюдаться приживление отдельных клеточных линий (расщепленный химеризм). У некоторых пациентов произошло значительное снижение химеризма в течение 1 года с последующей стабилизацией. Увеличивающийся СХ не ассоциирован с отторжением трансплантата при ПИД. Развитие ПДХ у пациентов с ПИД обеспечивает восстановление всех клеточных линий, участвующих в иммунном ответе независимо от диагноза, однако сопряжено с более частым развитием РТПХ, которая является серьезным осложнением аллоТГСК и может стать причиной смертности, связанной с лечением (treatment-related mortality, TRM). СХ/расщепленный химеризм, при котором меньше частота развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), также может обеспечить формирование полноценного иммунного ответа и коррекцию других проявлений заболевания, но только при замещении дефектных линий клеток в зависимости от диагноза.

Ключевые слова: химеризм, субпопуляции лейкоцитов, первичные иммунодефициты, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунологическое восстановление, реакция «трансплантат против хозяина», дети

Для цитирования: Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Березовская Е.Ю. и др. Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2018;13(2):82–92.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-82-92

Donor chimerism in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

V.A. Lavrinenko, Y.E. Marejko, E.Y. Berezovskaya, M.V. Stegantseva, N.V. Minakowskaja, M.V. Belevtsev
Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St.,
Borovlyani 223053 Minsk region, Republic of Belarus

Allogeneic stem cell transplantation (alloHSCT) is effective curative option for a broad range of primary immunodeficiencies (PIDs). Hematopoietic chimerism monitoring in patients with various PIDs and its connection with the outcome of alloHSCT is of great interest. In this study 16 alloHSCT in patients with PIDs were included. Three-year overall survival was 72.2 ± 12.0 %. Full donor chimerism (FDC) was achieved in 13 (81.25 %) patients. Prolonged persistence of mixed chimerism (MC) was observed in 3 (18.75 %) patients. In patients with MC in the peripheral blood, circulating T-cells are completely or predominantly of donor origin, whereas granulocytes are predominantly or completely recipient cells, and chimerism in B-cells differs significantly from 0 % chimerism to FDC. In patients with PIDs, engraftment of individual cell lines (split chimerism) could be observed. In some patients chimerism decreased during the first year after alloHSCT with its subsequent stabilization. Increasing MC is not associated with transplant rejection in PIDs. FDC in patients with PIDs provides restoration of all cell lines participating in the immune response regardless of the diagnosis, but it is associated with more frequent development of «graft-versus-host» disease (GVHD), which is a serious complication of alloHSCT and can lead to treatment-related mortality (TRM). MC/split chimerism, in which the frequency of development of GVHD is less, can also provide the formation of a full immune response and correction of other disease manifestations, but only when replacing defective cell lines according to the diagnosis.

Key words: chimerism, white blood cell subpopulations, primary immunodeficiency, allogeneic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, immune reconstitution, children

For citation: Lavrinenko V.A., Marejko Y.E., Berezovskaya E.Y. et al. Donor chimerism in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):82–92.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с генетическими нарушениями иммунной системы. Они характеризуются нарушением врожденного или адаптивного иммунитета и другими сопутствующими расстройствами [1]. У пациентов могут быть самые разнообразные клинические проявления, в основном связанные с инфекционными, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) успешно применяется для лечения широкого круга ПИД, таких как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), синдром Вискотта — Олдрича (СВО), дефицит адгезии лейкоцитов (ЛАД) и др. [2, 3].

При ПИД, как и при других незлокачественных заболеваниях, мониторинг химеризма (определение соотношения количества клеток донора и реципиента) главным образом необходим для оценки приживления и прогноза отторжения трансплантата, оценки исправления и клеточных дефектов, а также служит критерием для коррекции посттрансплантационной терапии (отмена иммуносупрессии, назначение трансфузии донорских лимфоцитов и др.).

При ПИД чаще всего используются режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (reduced intensity conditioning, RIC), которые обладают меньшей миело- и органотоксичностью, и приводят к более частому развитию смешанного химеризма (СХ) [2–6].

При ПИД возможен вариант неполного замещения гемопоэза, т. е. наличие смешанного химеризма. Цель аллоТГСК — приживление достаточного количества функционально нормальных клеток донора для замещения дефектных линий иммунной системы пациента и коррекции заболевания [3, 4]. Уровень химеризма, необходимый для оптимального терапевтического ответа, во многом зависит от типа заболевания и специфических для данной болезни клеточных дефектов [3]. Кроме того, необходимый уровень приживления донорских клеток является не только специфическим для каждого отдельного ПИД, но и линейно-специфическим (например, для лечения ХГБ необходимо приживление миелоидной линии, тогда как для лечения многих форм ТКИН достаточно будет лимфоидного приживления) [7].

На сегодняшний день приживление донорских клеток, динамика химеризма и ее влияние на исход у пациентов с ПИД мало изучены. Различные особенности иммунной системы у пациентов с ПИД не позволяют экстраполировать на них данные по химеризму, полученные у пациентов с другими заболеваниями. ПИД условно можно разделить на несколько групп, для каждой из которых применяется свой подход к проведению аллоТГСК [2], при этом динамика химеризма и связь с клинической картиной для каждой группы имеют свои особенности.

Целью данного исследования стало изучение особенностей становления гемопоэтического химеризма у пациентов с различными ПИД и определение связи химеризма с исходом аллоТГСК.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включены 16 аллоТГСК, которые были выполнены с 2011 по 2017 г. у 16 пациентов с ПИД: 5 пациентов со СВО, 4 — с ТКИН, 1 — с Омен-синдромом, 1 — с недостаточностью МНС II класса, 2 — с ХГБ, 1 — с дефицитом GATA2, 1 — с семейным фагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), 1 — с LRBA-дефицитом. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов. В данный анализ не вошли 2 пациента с синдромом Неймегена, у которых развились ОЛЛ и неходжкинская лимфома. После аллоТГСК они достигли полного донорского химеризма (ПДХ) и находятся в ремиссии.

В таблице представлена детальная характеристика пациентов, которым была проведена аллоТГСК. В исследование включены 9 мальчиков и 7 девочек. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 3,4 (0,3–6,7) года.

Тринадцать (81,3 %) пациентов получили RIC и 2 (12,5 %) — миелоаблативное кондиционирование (myeloablative conditioning, MAC), 1 (6,2 %) пациенту с ТКИН (T-B⁺NK⁺) была проведена трансплантация без предварительного режима кондиционирования. Медиана возраста пациентов на момент трансплантации составила 2,1 (0,3–26,2) года. Трансплантация от HLA-совместимого сиблинга была проведена при 3 (18,8 %) аллоТГСК, от HLA-совместимого неродственного донора — 6 (37,5 %), от частично несовместимого неродственного — 5 (31,2 %) и гаплоидентичного родственного — 2 (12,5 %) аллоТГСК. Источником стволовых клеток был костный мозг (КМ) у 6 (37,5 %) пациентов, Г-СКФ-мобилизованные стволовые клетки периферической крови (ПСК) у 4 (25 %) и пуповинная кровь у 6 (37,5 %) пациентов. Доза ядросодержащих клеток составила 4,0 (1,4–12) × 10⁸/на кг реципиента, CD34⁺ клеток — 7,1 (0,4–18,1) × 10⁶/кг, CD3⁺ клеток — 44,5 (5,8–342) × 10⁶/кг, CD19⁺ клеток — 14,8 (0,0004 – 138) × 10⁶/кг.

Методы. Определение химеризма проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) по маркерам InDel (инсерция/делеция) и STR (коротким tandemным повторам) в КМ и/или периферической крови (ПК) на +30, +45, +60, +80, +100, +140, +180, +245, +365-й дни после аллоТГСК и каждые последующие полгода. При выявлении СХ исследования проводили чаще.

Для амплификации STR-маркеров использовали коммерческий набор AmpFLSTR SGM Plus PCR Amplification Kit (Applied Biosystems, США), разделение продуктов ПЦР проводили с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе 3130

Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитами, включенных в исследование

Characteristics of primary immunodeficiencies patients included in the study

Номер пациента (пол) Patient number (gender)	Диагноз Diagnosis	Возраст, лет Age, years	Кондиционирование Conditioning regimens	Донор Donor	Источник стволовых клеток Stem cells source
1 (м) 1 (m)	СВО WAS	1,9	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MMUD (A)	Пуп. кр. UCB
2 (м) 2 (m)	СВО WAS	12	Флу + Тре + Тио + АТГ Flu + Tre + Thio + ATG	MMFD (A, B, C, DR, DQ)	ПСК PBSC
3 (м) 3 (m)	СВО WAS	1,6	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MMUD (B)	Пуп. кр. UCB
4 (м) 4 (m)	СВО WAS	2,2	Флу + Тре Flu + Tre	MSD	КМ BM
5 (м) 5 (m)	СВО WAS	0,4	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MUD	Пуп. кр. UCB
6 (м) 6 (m)	ТКИН ($T^{low}B^{+}EK^{+}$) SCID ($T^{low}B^{+}NK^{+}$)	2,7	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MMUD (B)	Пуп. кр. UCB
7 (ж) 7 (f)	ТКИН ($T^{-}B^{+}EK^{+}$) SCID ($T^{-}B^{+}NK^{+}$)	0,3	Нет No	MMFD (A, B, C, DR, DQ)	ПСК PBSC
8 (м) 8 (m)	ТКИН ($T^{low}B^{+}EK^{+}$) SCID ($T^{low}B^{+}NK^{+}$)	1,9	Флу + Тре Flu + Tre	MMUD (A)	Пуп. кр. UCB
9 (ж) 9 (f)	ТКИН ($T^{low}B^{+}EK^{+}$) SCID ($T^{low}B^{+}NK^{+}$)	26	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MMUD (B)	ПСК PBSC
10 (ж) 10 (f)	Омен-синдром ($T^{low}B^{-}EK^{+}$) Omenn syndrome ($T^{low}B^{-}NK^{+}$)	2,3	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MUD	КМ BM
11 (ж) 11 (f)	GATA2 дефицит GATA2 deficiency	12	Флу + Энд. + ТЛО + АТГ Flu + Endo + TLI + ATG	MUD	ПСК PBSC
12 (ж) 12 (f)	МНС II-дефицит MHC II deficiency	1,4	Флу + Тре Flu + Tre	MUD	Пуп. кр. UCB
13 (ж) 13 (f)	ХГБ CGD	2,0	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MSD	КМ BM
14 (м) 14 (m)	ХГБ CGD	5	Флу + Тре + Тио + АТГ Flu + Tre + Thio + ATG	MUD	КМ BM
15 (ж) 15 (f)	ГЛГ HLH	1,5	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MSD	КМ BM
16 (ж) 16 (f)	LRBA-дефицит LRBA deficiency	6,6	Флу + Тре + АТГ Flu + Tre + ATG	MUD	КМ BM

Примечание. оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; м — мужской; ж — женский, СВО — синдром Вискотта—Олдрича; ТКИН — комбинированная иммунная недостаточность; ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; ГЛГ — семейный фагоцитарный лимфогистиоцитоз; ЕК — естественные киллеры; Флу — флударабин, Тре — треосульфан; АТГ — анти timoцитарный глобулин; Тио — тиопена; Энд. — эндоксан; ТЛО — тотальное лимфоидное облучение; MSD — match sibling donor (совместимый сиблинг); MMFD — mismatch family donor (несовместимый родственный донор); MUD — match unrelated donor (неродственный совместимый донор); MMUD — mismatch unrelated donor (несовместимый неродственный донор); пуп. кр. — пуповинная кровь; ПСК — стволовые клетки периферической крови; КМ — костный мозг; ЦСА — циклоспорин А; ММФ — микофенолата мофетил; Такр. — такролимус; Мет — метотрексат; лок. — локальная хРТПХ; рас. — распространенная хРТПХ; ПДХ — полный донорский химеризм; увел. СХ — увеличивающийся смешанный химеризм; умен. СХ — уменьшающийся смешанный химеризм; ПК — периферическая кровь.

Клеточность трансплантата ($\times 10^8/\text{кг}$) Graft Cellularity ($\times 10^8/\text{kg}$)	CD34 ⁺ клеточность ($\times 10^6/\text{кг}$) CD34 ⁺ cellularity ($\times 10^6/\text{kg}$)	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Химеризм +30-й день, % Chimerism, +30 th day, %	oРТПХ, степень aGVHD, stage	xРТПХ chronic GVHD	Динамика химеризма Chimerism dynamics	Исход аллотТГСК aHST results
2,0	0,4	ЦСА + ММФ CSA + MMF	98,6	Нет No	Нет No	ПДХ FDC	Жив (2,6 года) Alive (2.6 years)
4,0	7,1	Такр. Tacr.	99,4	Нет No	—	ПДХ FDC	Умер (0,6 года) Died (0.6 years)
1,4	0,26	ЦСА + ММФ CSA + MMF	100	2	Нет No	ПДХ FDC	Жив (5,9 года) Alive (5.9 years)
5,0	8,4	ЦСА + ММФ CSA + MMF	80,6	Нет No	Нет No	Увел. СХ Inc. MC	Жив (6,7 года) Alive (6.7 years)
2,25	0,44	ЦСА + Медрол CSA + Medrol	87,3	Нет No	Нет No	Умен. СХ, ПДХ Dec. MC, FDC	Жив (4,8 мес) Alive (4.8 months)
3,4	0,5	ЦСА + ММФ CSA + MMF	99,9	4	Лок. Loc.	ПДХ FDC	Умер (2,3 года) Died (2.3 years)
11,4	10,2	ЦСА CSA	10,3	Нет No	Нет No	Умен. СХ Dec. MC	Жив (3,1 года) Alive (3.1 years)
2,2	1,5	ЦСА + ММФ CSA + MMF	100	3	Нет No	ПДХ FDC	Жив (4,3 года) Alive (4.3 years)
3,8	3,8	ЦСА + ММФ CSA + MMF	99,9	3	—	ПДХ FDC	Умер (2,8 мес) Died (2.8 months)
5,3	5,9	ЦСА + ММФ CSA + MMF	99,9	2	Рас. Ext.	Увел. СХ Inc. MC	Жив (3,7 года) Alive (3.7 years)
12,0	7,9	Такр. + Мер Tacr. + MTX	99,9	Нет No	Нет No	ПДХ FDC	Жив (3,1 года) Alive (3.1 years)
1,7	0,8	ЦСА + ММФ CSA + MMF	93,4	2	Нет No	Умен. СХ, ПДХ Dec. MC, FDC	Жив (4,9 года) Alive (4.9 years)
11,4	18,1	ЦСА + ММФ CSA + MMF	100	4	Рас. Ext.	ПК – ПДХ, КМ – увел. СХ PB – FDC, BM – — inc. MC	Жив (4,4 года) Alive (4.4 years)
6,70	9,70	ЦСА + ММФ CSA + MMF	99,8	4	—	ПДХ FDC	Умер (52 день) Died (52 days)
4	7,2	ЦСА CSA	100	3	Лок. Loc.	ПДХ FDC	Жив (1,1 года) Alive (1.1 years)
7,00	9,80	ЦСА + ММФ CSA + MMF	100	3	Нет No	ПДХ FDC	Жив (4,2 мес) Alive (4.2 months)

Note. aGVHD – acute “graft-versus-host” disease; m – male; f – female; WAS – Wiskott – Aldrich Syndrome; SCID – severe combined immunodeficiency; CGD – chronic granulomatous disease; HLH – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; NK – natural killers; Flu – fludarabine; Tre – treosulfan; ATG – antithymocyte globulin; Thio – thiopeta; Endo – endoxan, TLI – total lymphoid irradiation; MSD – match sibling donor; MMFD – mismatch family donor; MUD – match unrelated donor; MMUD – mismatch unrelated donor; UCB – umbilical cord blood; PBSC – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow; CSA – cyclosporin A; MMF – mycophenolate mofetil; tacr. – tacrolimus; MTX – methotrexate; loc. – local chronic GVHD; ext. – extensive chronic GVHD; FDC – full donor chimerism; inc. MC – increasing mixed chimerism; dec. MC – decreasing mixed chimerism; PB – peripheral blood.

Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Идентификацию аллелей осуществляли с использованием оригинального программного обеспечения GeneMapper Software (Applied Biosystems, США).

Для исследования методом InDel-ПЦР была выбрана панель праймеров, предложенная М. Alizadeh et al. [8] и М. Koldehoff et al. [9], а также подобранные в нашей лаборатории к другим InDel-маркерам. Первоначально донора и реципиента генотипировали по 30 аллель-специфическим маркерам. Аллели считали информативными, если они были позитивными для реципиента и негативными для донора, или наоборот [10]. Затем проводили количественную ПЦР для определения химеризма в посттрансплантационных образцах.

Для выделения субпопуляций Т- (CD3⁺), В- (CD19⁺), естественных киллерных (ЕК, CD56⁺) клеток, гранулоцитов (CD15⁺) и клеток-предшественников (CD34⁺) использовали метод иммуномагнитной сепарации (magnetic-activated cell sorting, MACS) набором Invitrogen (США) или метод сортировки клеток с активированной флуоресценцией (Fluorescence-activated cell sorting, FACS) на приборе FACSVerse (BD, США). Чистоту изолированных клеток определяли при помощи проточного цитометра Navios (BC, США), в анализе учитывались только образцы с чистотой >95 %.

Иммунологическое восстановление (количество CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов, CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, CD3⁺DR⁺ активированных Т-клеток, CD19⁺ В-лимфоцитов, CD16⁺CD56⁺ ЕК-клеток, CD16⁺CD3⁺ ЕКТ-клеток) оценивалось на основании данных иммунограммы, которая выполнялась на +30, +60, +100, +180-й дни и каждые последующие полгода после аллотГСК. Также были исследованы количественные показатели кольцевых структур ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC и KREC) методом ПЦР в режиме реального времени. Нижняя граница нормы для TREC и KREC принималась >800 и >500 копий в 1 млн клеток ПК соответственно.

Приживление лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов устанавливалось как 1-й из 3 последующих дней с количеством лейкоцитов >10⁹/л, нейтрофилов >0,5 × 10⁹/л и количеством тромбоцитов без трансфузий в течение 7 дней >20 × 10⁹/л и >50 × 10⁹/л соответственно. ПДХ — уровень химеризма с количеством клеток донора >98 %. СХ — уровень химеризма 5–98 %.

Статистическая обработка данных. Показатели общей выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера. Частота развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) сравнивалась по точному критерию Фишера. Построение графиков и расчеты проводились в GraphPad Prism 6. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 3,4 (0,3–6,7) года, трехлетняя общая выжи-

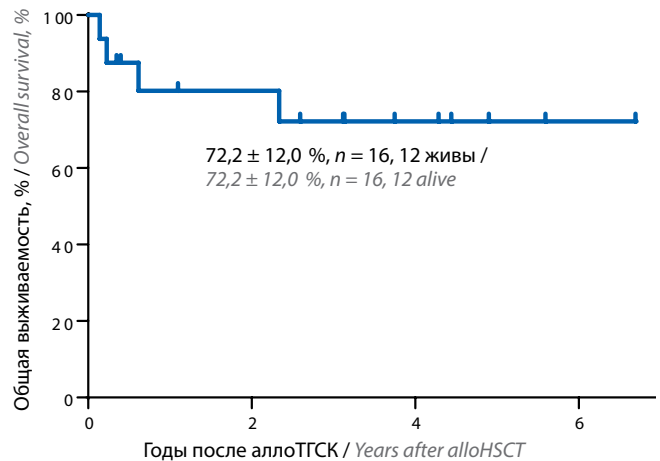


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК)

Fig. 1. Overall survival of primary immunodeficiencies patients after allogeneic stem cell transplantation (alloHSC)

ваемость — 72,2 ± 12,0 % (рис. 1). Четыре пациента умерли от инфекционных осложнений, все остальные пациенты — без признаков основного заболевания.

У всех пациентов наблюдалось приживление трансплантата. Медиана времени восстановления лейкоцитов >10⁹/л составила 19 (11–29) дней, нейтрофилов >0,5 × 10⁹/л — 21 (11–31) день, тромбоцитов >20 × 10⁹/л и >50 × 10⁹/л — 18 (12–37) и 22 (14–395) дней, соответственно. У 1 пациента, которому была проведена аллотГСК без предварительного кондиционирования, оценить приживление было возможно только по химеризму (см. таблицу, пациент 7). На +30-й день после аллотГСК у 12 (75 %) пациентов с ПИД установился ПДХ (>98 % донорских клеток), у 3 (18,75 %) был СХ с уровнем донорских клеток 80,61–98,59 % и у 1 (6,25 %) — 10,25 % (пациент без предварительного кондиционирования).

У исследуемых пациентов с ПИД выявлялась следующая динамика химеризма (см. таблицу, рис. 2):

- 1) ПДХ (>98,0 % донорских клеток) — у 10 (62,5 %) пациентов;
- 2) уменьшающийся СХ (нарастание клеток донора) — у 3 (18,75 %) пациентов: из них 2 достигли ПДХ (пациент № 12 с недостаточностью МНС II класса и пациент № 5 с СВО) и у 1 развился стабильный персистирующий СХ на уровне 52 % (медиана) донорских клеток (пациент № 7 с ТКИН, которому была проведена аллотГСК без предварительного кондиционирования);
- 3) увеличивающийся СХ (нарастание клеток реципиента) — у 3 (18,75 %) пациентов, у которых произошла конверсия ПДХ в СХ. У пациента № 13 с ХГБ мы выявили ПДХ в ПК и увеличивающийся СХ в КМ. У 2 других пациентов (пациенты № 4 с СВО и № 10 с Омен-синдромом) значительное снижение химеризма произошло в первые 7–9 мес, а затем уровень химеризма стабилизировался на

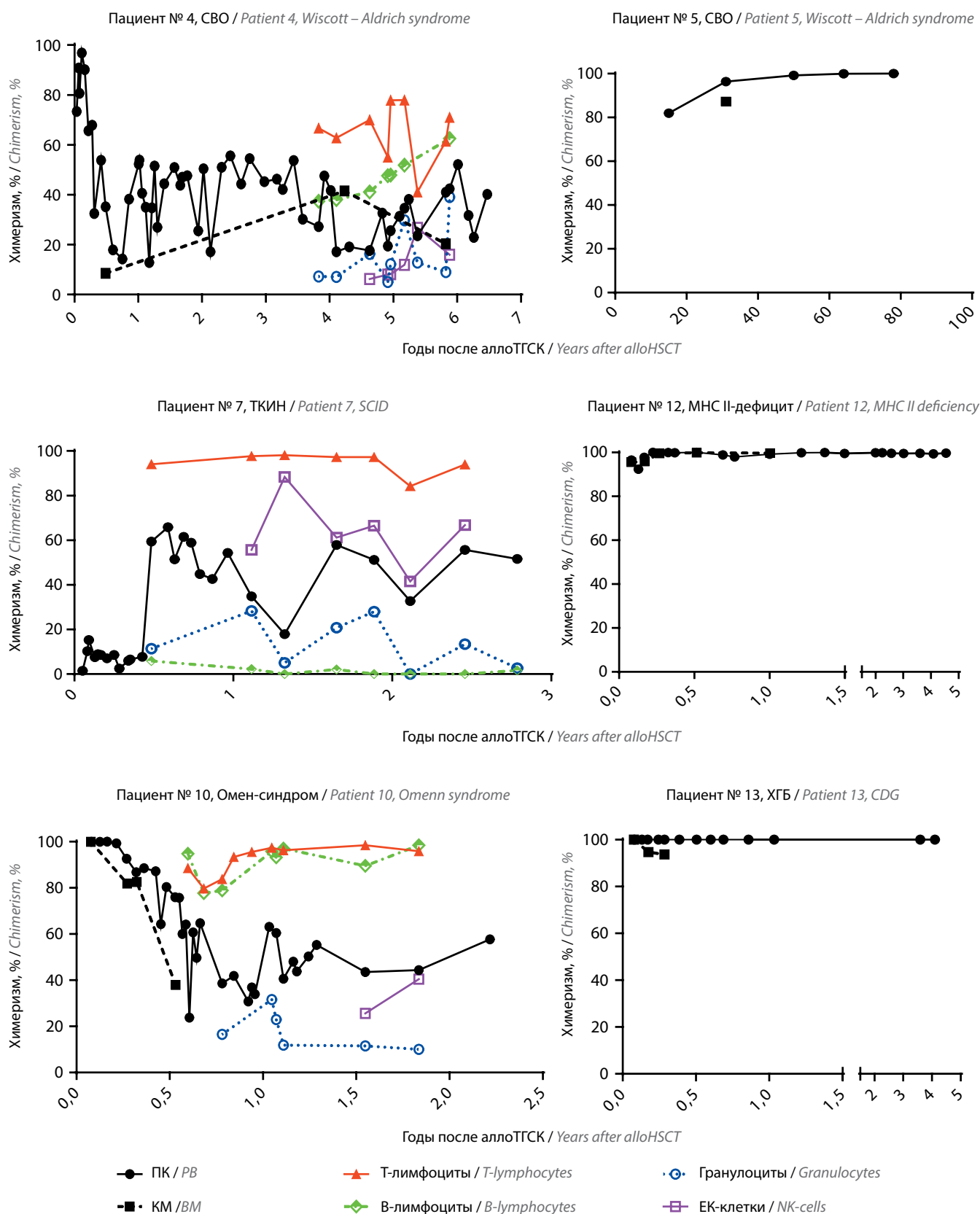


Рис. 2. Динамика химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами. ПК – периферическая кровь; КМ – костный мозг; ЕК – естественные киллеры; аллотГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СВО – синдром Вискотта–Олдрича; ТКИН – тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь

Fig. 2. Chimerism dynamics in primary immunodeficiencies patients. PB – peripheral blood; BM – bone marrow; NK-cells – natural killer cells; alloHST – allogeneic stem cell transplantation; SCID – severe combined immune deficiency; CGD – chronic granulomatous disease

относительно постоянном уровне, хотя и сопровождался значительными колебаниями химеризма до 30 %.

Таким образом к 1 году после аллоТГСК у 13 (81,25 %) пациентов удалось достигнуть ПДХ в ПК, в том числе у 11 (84,6 %) из 13 пациентов после RIC. У 3 пациентов (18,75 %) наблюдалось длительное персистирование СХ (пациенты № 4, 7 и 10), у них был исследован линейно-специфический химеризм (ЛСХ).

Синдром Вискотта—Олдрича. В группе пациентов с СВО у 4 из 5 развился ПДХ. Из них у 1 пациента развилась вторичная панцитопения на фоне инфекционного процесса, который стал причиной смерти спустя 6 мес после аллоТГСК.

У пациента № 4 с СХ произошло падение уровня донорских клеток с 96 % (+42-й день) до 14 % (+275-й день), в последующих точках уровень химеризма колебался, медиана 40 % (12–56 %) клеток донора. У этого пациента был проведен мониторинг ЛСХ с +1397-го по +2147-й дни (3,8–5,9 года) после аллоТГСК (см. рис. 2). Уровень химеризма Т-клеток колебался от 41 до 78 %, гранулоцитов — от 5 до 39 %, ЕК-клеток — от 6 до 27 %. В уровне химеризма В-клеток в этот же период отмечался стабильный рост с 37 до 63 % донорских клеток. Таким образом, у этого пациента имеется высокий уровень химеризма в Т- и В-лимфоцитах, а в субпопуляции ЕК-клеток и гранулоцитах преобладают клетки реципиента.

Уровень Т-хелперов у пациента с СХ достиг нормы в отличие от пациентов с ПДХ. Остальные гематологические и иммунологические показатели, уровень TREC и KREC у пациентов восстановились до нормы. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 92–707 дней для пациентов с ПДХ, а пациенту со СХ требовалась более длительная заместительная терапия иммуноглобулином до +2080-го дня (5,6 лет).

Острая РТПХ (oРТПХ) 2-й степени развилась у 1 пациента с ПДХ, хронической РТПХ (хРТПХ) ни у кого нет.

Таким образом, живы 4 пациента. Три пациента с ПДХ без признаков заболевания. У пациента со СХ спустя 6,5 года после аллоТГСК наблюдается только тромбоцитопения ($30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$), которая не требует заместительных трансфузий тромбоцитарной массы.

Тяжелые комбинированные иммунодефициты. Из 4 пациентов с ТКИН 3 пациента с $T^{\text{low}}V^+EK^+$ фенотипом получили RIC и достигли ПДХ. Из них у 2 пациентов развились летальные инфекционные осложнения через 2,8 мес и 2,3 года после аллоТГСК.

Четвертому пациенту (№ 7) с классическим ТКИН $T^+V^+EK^+$ провели гаплотрансплантацию ПСК от матери без предварительного кондиционирования после $\alpha\beta$ (CD3/CD19) деплеции. У данного пациента развился расщепленный химеризм (Т-клетки — донорские, В-лимфоциты и гранулоциты — собственные). На +19-й день уровень химеризма у него был очень низким —

1,5 % и в период с +30-го до +160-го дня оставался на уровне 2,5–10 %, с +180-го до +1017-го дня — на уровне 18–66 % (медиана 52 %). При этом субпопуляция Т-лимфоцитов (в период 0,5–1,8 года после аллоТГСК) была представлена полностью клетками донора, а субпопуляция В-лимфоцитов — только клетками реципиента. Уровень химеризма гранулоцитов колебался от 0 до 28 %, ЕК-клеток — от 42 до 88 %.

У 3 пациентов с периодом наблюдения более 2 лет отмечалось восстановление гематологических и иммунологических показателей, только у пациента с $T^+V^+EK^+$ ТКИН, имеющего СХ, уровень Т-хелперов остался ниже нормы. Уровень TREC достиг нормы только у 1 пациента (№ 8) с ПДХ, а уровень KREC — у всех пациентов. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 180–853 дня у пациентов с ПДХ и 897 дней у пациента со СХ.

Острая РТПХ 3–4-й степени развилась у всех 4 пациентов с ПДХ, локальная хРТПХ — у 1 пациента с ПДХ.

Таким образом, живы 2 пациента с ТКИН без признаков заболевания.

Омен-синдром. У пациента № 10 с Омен-синдромом после аллоТГСК развился ПДХ (+28-й день). С +100-го дня наблюдалось снижение химеризма до 24 % (+221-й день) на фоне развившихся иммунотоксических осложнений. В последующие точки (с +228-го по +809-й дни) уровень химеризма колебался в пределах 31–65 % (медиана 47 %) клеток донора. При исследовании ЛСХ наблюдалось снижение донорских клеток во всех субпопуляциях с последующим восстановлением ПДХ в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов и сохраняющимся СХ среди ЕК-клеток и гранулоцитов (химеризм составил 25,6–40,5 % и 10–32 % соответственно). У данного пациента с Омен-синдромом произошло восстановление иммунологических показателей, в том числе уровня TREC и KREC. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 180 дней.

У этого пациента развилась oРТПХ 2-й степени и распространенная хРТПХ легкой степени. Пациент жив без признаков заболевания.

Хроническая гранулематозная болезнь. Два пациента с ХГБ достигли ПДХ после аллоТГСК. Один из них умер от инфекционных осложнений на 52-й день. Второй находится в ремиссии с восстановлением нормальных гематологических и иммунологических показателей, в том числе уровня TREC и KREC. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами у него составила 246 дней. У обоих пациентов развилась oРТПХ 4-й степени. Один пациент жив с явлениями распространенной хРТПХ средней степени тяжести без признаков основного заболевания.

Другие ПИД. У пациента с GATA2-дефицитом установился ПДХ с восстановлением нормальных гематологических и иммунологических показателей, в том числе TREC и KREC. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 843 дня.

Пациент жив без признаков основного заболевания и РТПХ.

У пациента с LRBA-дефицитом (с периодом наблюдения 150 дней) развился ПДХ с восстановлением нормальных гематологических и иммунологических показателей, TREC, кроме KREC. Пациент продолжает получать терапию иммуноглобулином. У ребенка развилась оРТПХ 3-й степени, признаков основного заболевания нет.

У пациента с дефицитом МНС II класса установился ПДХ, произошло гематологическое и иммунологическое восстановление, в том числе уровня TREC и KREC. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 182 дня. У ребенка наблюдалась оРТПХ 2-й степени. В настоящее время пациент жив без признаков основного заболевания.

У пациента с ГЛГ имеется ПДХ, восстановление гематологических иммунологических показателей, TREC и KREC. Длительность заместительной терапии иммуноглобулинами составила 246 дней. У пациента была оРТПХ 3-й степени. Локальная форма хРТПХ на фоне терапии разрешилась. На данный момент пациент жив без признаков основного заболевания.

В исследуемой группе была диагностирована оРТПХ 2–4-й степени у 10 (62,5 %) пациентов и чаще отмечалась у пациентов с ПДХ, чем у пациентов со СХ (9/11 vs. 1/5, $p = 0,036$), при этом тяжелая форма оРТПХ (3–4-я степень) выявлялась только при ПДХ.

Смертность, связанная с лечением (treatment-related mortality, TRM), составила $27,8 \pm 12,0$ %. У всех 4 пациентов с TRM наблюдался ПДХ, у 3 из них была оРТПХ 3–4-й степени.

Обсуждение

ПИД – гетерогенная группа заболеваний с разной способностью к собственному нормальному кроветворению, состоянием иммунной системы и микроокружения [1], что оказывает сильное влияние на приживление донорских клеток и динамику посттрансплантационного химеризма. Даже при применении немиелоаблативных протоколов кондиционирования у большинства пациентов развивается ПДХ [11–14]. Без предварительного кондиционирования, например, у пациентов с ТКИН, возможно приживление отдельных клеточных линий [15].

В ряде исследований [11–14, 16], так же как и в нашем, у большинства пациентов с ПИД изначально развивался ПДХ, но затем у некоторых происходило снижение химеризма в течение 1 года после аллотГСК с последующей стабилизацией без отторжения трансплантата и иногда без возврата заболевания.

Анализ ЛСХ может быть более информативным, чем исследование химеризма в цельной крови и/или КМ. При СХ Т-лимфоциты полностью или преимущественно представлены клетками донора, в отличие от миелоидной линии, в которой преобладают клетки реципиента [4, 15–17]. Уровень химеризма в субпопуляции В-лимфоцитов значительно различается – от

полного отсутствия донорских клеток до ПДХ и, как показали другие исследования, зависит от наличия нормальных В-клеток у реципиента и режимов кондиционирования [7, 16]. Становление донорского гемопоэза в ЕК-клетках носит индивидуальный характер. Как и в других исследованиях, у пациентов с ПИД мы наблюдали расщепленный (split) химеризм [4, 16], например, ПДХ в Т-линии и 0 % клеток донора среди В-клеток и гранулоцитов.

Пациенты с ПИД могут не иметь признаков заболевания уже при уровне химеризма 10 % и выше [11, 13, 14]. При этом следует учитывать, что для разных ПИД необходимо приживление определенной клеточной линии для коррекции заболевания. У пациентов с такими заболеваниями, как ТКИН, ключевым является приживление Т-клеток, тогда как при ХГБ и дефекте ЛАД необходимо приживление миелоидной линии [7]. Безусловно полноценное приживление стволовых клеток, которое подтверждается наличием миелоидного химеризма [14, 18], способствует длительной качественной гематологической и иммунологической реконституции.

СВО обусловлен мутациями в гене WAS, экспрессируемом во всех гемопоэтических клетках, что приводит к дефекту их функционирования (тромбоцитопении и прогрессирующей лимфопении и др.) [19, 20]. Поэтому для коррекции всех последствий WAS-мутации необходим ПДХ [20, 21]. Однако около 7–10 % пациентов отторгают трансплантат и приблизительно у 20–30 % развивается длительный СХ [20, 21].

В нашем, как и в других международных исследованиях, при СХ у пациентов с СВО наблюдались более высокие уровни донорского химеризма в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов и ниже – в клетках миелоидного ряда [20, 21]. При СХ/расщепленном химеризме остаточные В-клетки реципиента потенциально могут опосредовать развитие аутоиммунных реакций, в 20 % случаев не зависящих от РТПХ [20, 21]. У нашего пациента, как и в этих исследованиях, СХ (<50 %) в миелоидной линии был связан с персистирующей тромбоцитопенией [20, 21].

ТКИН характеризуются глубокой Т-клеточной лимфопенией или олигоклональными нефункциональными Т-клетками (нарушение Т-клеточной дифференцировки), как при Омен-синдроме. Отсутствие Т-клеточного иммунитета, а также В- и ЕК-клеток при некоторых ТКИН представляет собой уникальное условие для приживления донорских клеток и определяет выбор режима кондиционирования (чаще используют RIC или трансплантацию без кондиционирования) [2, 14, 22]. Во многих исследованиях, как и в нашем, показано, что у пациентов с ТКИН субпопуляция Т-лимфоцитов чаще донорская даже при отсутствии кондиционирования [17, 18, 23, 24], а для приживления донорских миелоидных и В-клеток при В+ ТКИН необходимо проведение подготовительного режима перед аллотГСК [18, 23–26].

Другие авторы выявили, что устойчивое миелоидное приживление (>10 %) после аллотГСК было ассоциировано с поддержанием достаточного уровня Т-лимфопоэза, что подтверждалось более высокими значениями TREC [18, 23]. В нашем исследовании уровень TREC у пациента со СХ (без миелоидного приживления) не достиг нормального уровня, хотя и ПДХ не гарантировал восстановления TREC.

Как известно, при некоторых В+ ТКИН собственные В-лимфоциты способны к синтезу иммуноглобулинов и, следовательно, не обязательно приживление донорских В-клеток (например, при мутациях в генах рецептора альфа IL-7, ADA и цепях CD3 [27]). В то же время при В+ ТКИН с функциональной несостоятельностью В-клеток приживление донорских В-лимфоцитов необходимо для обеспечения достаточной продукции иммуноглобулинов (например, при дефиците γ -цепи или JAK3 [23, 27]). У нашего пациента ТКИН был с сохранной функцией В-лимфоцитов, поэтому отсутствие донорского химеризма в данной субпопуляции не повлияло на обеспечение нормального уровня синтеза иммуноглобулинов.

Общепринято считать, что количество клеток донора <5 % является отторжением трансплантата и требует ретрансплантации [28]. У 1 пациента с ТКИН в нашем исследовании мы наблюдали донорский химеризм менее 5 % (1,5–10 %) донорских клеток в первые полгода с последующим увеличением химеризма (в основном за счет донорских

Т- и ЕК-клеток) без развития серьезных инфекционных осложнений.

В нашем, как и в других исследованиях, развитие ПДХ у пациентов с ПИД обеспечивает восстановление всех клеточных линий, участвующих в иммунном ответе независимо от диагноза, однако сопряжено с более частым развитием РТПХ [13, 15], которая является серьезным осложнением аллотГСК и может стать причиной TRM. СХ/расщепленный химеризм, при котором меньше частота развития РТПХ, также может обеспечить формирование полноценного иммунного ответа и коррекцию других проявлений заболевания [11–13], но только при замещении дефектных линий клеток в зависимости от диагноза [7].

Заключение

В настоящее время аллотГСК — основной метод лечения пациентов с различными типами ПИД. Исследование химеризма — важная опция в посттрансплантационном наблюдении за пациентами, обеспечивающая диагностику приживления и мониторинг функционирования трансплантата. При СХ необходимо исследование химеризма в отдельных клеточных субпопуляциях (ЛСХ) как более информативного показателя, чем определение химеризма в несортированных образцах. Оценку химеризма и его влияния на эффективность трансплантации следует проводить в зависимости от основного заболевания, что позволит своевременно и адекватно корректировать лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ochs H.D., Hagin D. Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2014;112(6):489–95. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.007. PMID: 24860921.
- EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies [Online]. Inborn Errors Working Party (IEWP) 2017. Available from: <https://esid.org/content/download/15402/422689/file/ESID%20EBMT%20HSC%20Guidelines%202017.pdf>.
- Chiesa R., Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(3):255–66. DOI: 10.1586/eci.12.9. PMID: 22390490.
- Slatter M.A., Rao K., Abd Hamid I.J. et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(3): 529–36. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.009. PMID: 29155317.
- Mattsson J., Ringden O., Storb R. Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14(1 Suppl 1):165–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025. PMID: 18162238.
- Olsson R., Remberger M., Schaffer M. et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):537–43. DOI: 10.1038/bmt.2012.239. PMID: 23222384.
- Burroughs L., Woolfrey A. Hematopoietic cell transplantation for treatment of primary immune deficiencies. *Cell Ther Transplant* 2010;2(8). DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000077.01. PMID: 21152385.
- Alizadeh M., Bernard M., Danic B. et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood* 2002;99(12):4618–25. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4618. PMID: 12036896.
- Koldehoff M., Steckel N.K., Hlinka M. et al. Quantitative Analysis of Chimerism after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Real-Time Polymerase Chain Reaction with Single Nucleotide Polymorphisms, Standard Tandem Repeats, and Y-Chromosome-Specific Sequences. *Am J Hematol* 2006;81(10):735–46. DOI: 10.1002/ajh.20693. PMID: 16838323.
- Лавриненко В.А., Савицкая Т.В., Волочник Е.В. и др. Количественный анализ химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток молекулярно-генетическими методами. *Онкогематология* 2014;9(2):29–36. [Lavrinenko V.A., Savitskaya T.V., Volochnik E.V. et al. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with molecular genetic methods. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):29–36 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-29-36.
- Rao K., Amrolia P.J., Jones A. et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using

- a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 2005;105(2):879–85. DOI:10.1182/blood-2004-03-0960. PMID: 15367433.
12. Amrolia P., Gaspar H.B., Hassan A. et al. Non-myeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:134–42. PMID: 11785837.
 13. Hamidieh A.A., Behfar M., Pourpak Z. et al. Long-term outcomes of fludarabine, melphalan and antithymocyte globulin as reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency disorders: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(2):219–26. DOI: 10.1038/bmt.2015.277. PMID: 26595073.
 14. Rao K., Adams S., Qasim W. et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1152–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.053. PMID: 27241891.
 15. Dvorak C.C., Hassan A., Slatter M.A. et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):935–43. e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.021. PMID: 25109802.
 16. Scarselli A., Di Cesare S., Capponi C. et al. Longitudinal Evaluation of Immune Reconstitution and B-cell Function After Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015;35(4):373–83. DOI: 10.1007/s10875-015-0154-4. PMID: 25875698.
 17. Buckley R.H. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2010;49(1–3):25–43. DOI: 10.1007/s12026-010-8191-9. PMID: 21116871.
 18. Cavazzana-Calvo M., Carlier F., Le Deist F. et al. Long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in primary T-cell-immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood* 2007;109(10):4575–81. DOI: 10.1182/blood-2006-07-029090. PMID: 17272510.
 19. Massaad M.J., Ramesh N., Geha R.S. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:26–43. DOI: 10.1111/nyas.12049. PMID: 23527602.
 20. Moratto D., Giliardi S., Bonfim C. et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011;118(6):1675–84. DOI: 10.1182/blood-2010-11-319376. PMID: 21659547.
 21. Ozsahin H., Cavazzana-Calvo M., Notarangelo L.D. et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111(1):439–45. DOI: 10.1182/blood-2007-03-076679. PMID: 17901250.
 22. Hassan A., Lee P., Maggina P., Xu J.H. Host natural killer immunity is a key indicator of permissiveness for donor cell engraftment in patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1660–66. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.042. PMID: 24794685.
 23. Mazzolari E., Forino C., Guerci S. et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):892–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.007. PMID: 17825895.
 24. Sarzotti-Kelsoe M., Win C.M., Parrott R.E. et al. Thymic output, T cell diversity and T cell function in long-term human SCID chimeras. *Blood* 2009;114(7):1445–53. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199323. PMID: 19433858.
 25. Buckley R.H. B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: a review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):790–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.012. PMID: 20371393.
 26. Haddad E., Leroy S., Buckley R.H. B-cell reconstitution for SCID: Should a conditioning regimen be used in SCID treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):994–1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.047. PMID: 23465660.
 27. Buckley R.H., Win C.M., Moser B.K. et al. Post-transplantation B cell function in different molecular types of SCID. *J Clin Immunol* 2013;33(1):96–110. DOI: 10.1007/s10875-012-9797-6. PMID: 23001410.
 28. Locatelli F., Lucarelli B., Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(1):23–36. DOI: 10.1517/14656566.2014.852537. PMID: 24156789.

Вклад авторов

В.А. Лавриненко: выполнение исследования химеризма, концепция, дизайн, интерпретация данных и написание статьи;

Ю.Е. Марейко: ведение больных, сбор данных, участие в написании статьи;

Е.Ю. Березовская: выполнение исследования химеризма;

М.В. Стеганцева: исследование TREC и KREC;

Н.В. Минаковская: ведение больных, сбор данных;

М.В. Белевцев: участие в написании статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.A. Lavrinenko: chimerism study, concept, design, data interpretation and article preparation;

Yu.E. Mareyko: patient care, data collection, article preparation;

E.Yu. Berezovskaya: chimerism study;

M.V. Stegantseva: TREC and KREC study;

N.V. Minakovskaya: patient care, data collection;

M.V. Belevtsev: article preparation, final article approval.

ORCID авторов

В.А. Лавриненко: <https://orcid.org/0000-0003-4861-5939>

М.В. Белевцев: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>

ORCID of authors

V.A. Lavrinenko: <https://orcid.org/0000-0003-4861-5939>

M.V. Belevtsev: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта БРФФИ № M16–095 от 20.05.2016 «Особенности донорского химеризма в различных субпопуляциях гемопоэтических клеток у детей с незлокачественными заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток».

Financing. The study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant No. M16–095 from 20.05.2016 “Characteristics of donor chimerism in different hematopoietic cell subpopulations in children with non-malignant disorders after allogenic transplantation of hematopoietic stem cells”.

Статья поступила: 23.01.2018. **Принята к публикации:** 06.04.2018.

Article received: 23.01.2018. **Accepted for publication:** 06.04.2018.

Аллельный полиморфизм гена *GPIIb* как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома

И.И. Зотова, С.И. Капустин, С.В. Грицаев, Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Ж.Ю. Сидорова, С.С. Бессмельцев, А.В. Чечеткин

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

Контакты: Ирина Ивановна Зотова hemzot@mail.ru

Проведено исследование полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T434C), *GPIIb* (T2622G) и *GPIa* (A1648G), ответственных за формирование аллоантигенных систем тромбоцитов *HPA*-1, -2, -3 и -5, у больных хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и контрольной группы. Среди больных ИТП доля гомозигот гена *GPIIb* 2622 GG (*HPA*-3b/3b) более чем в 2 раза превысила таковую в КГ: 23,9 % против 11,4 % соответственно (отношение шансов (ОШ) = 2,4, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,0–5,8; $p = 0,05$). Частота генотипа *HPA*-3a/3a (*GPIIb* 2622TT, 843Ile/Ile) оказалась выше у больных ИТП с геморрагическим синдромом (ГС) 2–3-й степени: 55,6 % против 25,0 % в группе с ГС 0–1-й степени (ОШ = 3,8, 95 % ДИ: 1,3–10,7, $p = 0,02$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии полиморфизма T2622G гена *GPIIb* на развитие как самого заболевания (генотип 2622 GG), так и сопровождающих его тяжелых проявлений ГС (генотип 2622 TT), что позволяет рассматривать указанный полиморфизм в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, геморрагический синдром, полиморфизм генов, ген *GPIIb*, генотип *HPA*-3b/3b (*GPIIb* 2622 GG), генотип *HPA*-3a/3a (*GPIIb* 2622TT)

Для цитирования: Зотова И.И., Капустин С.И., Грицаев С.В. и др. Аллельный полиморфизм гена *GPIIb* как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома. Онкогематология 2018;13(2):93–99

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-93-99

GPIIb allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome

I.I. Zotova, S.I. Kapustin, S.V. Gritsaev, N.V. Mineeva, I.I. Krobinec, Zh.Yu. Sidorova, S.S. Bessmeltsev, A.V. Chechetkin

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency; 16 Vtoraya Sovetskaya St., 191024 Saint Petersburg, Russia

Polymorphism of platelet glycoproteins *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T434C), *GPIIb* (T2622G) and *GPIa* (A1648G) genes, responsible for the formation of alloantigenic platelet systems *HPA*-1, -2, -3 and -5, in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and in control group (CG) was investigated. Among ITP patients, the proportion of homozygotes of the *GPIIb* 2622 GG (*HPA*-3b/3b) gene was more than 2 times higher than in CG: 23.9 % versus 11.4 % (odds ratio (OR) = 2.4, 95 % confidence interval (CI): 1.0–5.8, $p = 0.05$). The frequency of *HPA*-3a/3a (*GPIIb* 2622TT, 843Ile/Ile) genotype was higher in ITP patients with 2–3rd degrees of hemorrhagic syndrome (HS): 55.6% versus 25.0% in the group with 0–1st degree of HS (OR = 3.8, 95 % CI: 1.3–10.7, $p = 0.02$). The obtained data suggest the effect of T2622G polymorphism *GPIIb* gene both on development of disease (2622 GG genotype), and on serious manifestations of HS (2622 TT genotype), which allows considering this polymorphism as unfavorable prognostic criterion in ITP patients.

Key words: immune thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, gene polymorphism, *GPIIb* gene, *HPA*-3b/3b (*GPIIb* 2622 GG) genotype, *HPA*-3a/3a (*GPIIb* 2622TT) genotype

For citation: Zotova I.I., Kapustin S.I., Gritsaev S.V. et al. *GPIIb* allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):93–99

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП), известная ранее как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, характеризуется вариабельностью клинического течения, что проявляется, в частности, различной степенью выраженности геморрагического синдрома (ГС). Развитие ГС опосредовано прежде всего количеством тромбоцитов и их функциональной активностью, а также коморбидностью пациента, его физической и социальной активностью и другими факторами. Несмотря на то что вероятность развития клинически значимых кровотечений возрастает при уровне тромбоцитов $<20-30 \times 10^9/\text{л}$, у части больных даже такая выраженная тромбоцитопения нередко протекает бессимптомно [1, 2]. В свою очередь, тяжелый ГС — непосредственная причина смерти 1,6–3,9 % больных ежегодно [3]. Это дает основание рассматривать ИТП как социально значимое заболевание, а также подчеркивает актуальность выявления прогностических факторов, ассоциированных с риском возникновения тяжелого ГС и эффективностью лечения.

Одним из перспективных подходов к стратификации больных ИТП на группы риска является использование биологических маркеров, определяющих индивидуальные особенности течения заболевания. В этой связи несомненный научный и практический интерес представляет изучение патогенетической значимости аллельного полиморфизма генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, мегакариопоэза и функциональной активности тромбоцитов.

В настоящее время получены данные об ассоциации некоторых генетических вариантов с риском возникновения ИТП [4–7] с чувствительностью и/или резистентностью к отдельным видам терапии [8–11]. Однако следует отметить, что результаты этих исследований противоречивы.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует однозначное мнение о роли генетических факторов в формировании предрасположенности к развитию ИТП, прогнозировании характера течения болезни, включая выраженность ГС, и ответа на лечение.

Основная часть авторов уделяет внимание изучению особенностей полиморфизма генов иммунного ответа, в частности провоспалительных цитокинов у больных ИТП [4–8]. Вместе с тем важную роль в формировании аутоиммунных и гемостатических реакций при данной патологии могут играть аллельные варианты генов тромбоцитарных гликопротеинов (GP) *GPIIIa*, *GPIIb*, *GPIIb* и *GPIa*, определяющие наличие аллоантгенных систем тромбоцитов (HPA) — HPA-1, -2, -3 и -5 соответственно. Известно, что помимо влияния на антигенные характеристики тромбоцитов HPA-ассоциированные нуклеотидные замены в генах указанных гликопротеинов могут приводить к существенному изменению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциативных связей между особенностями генотипа генов *GPIIIa*, *GPIIb*, *GPIIb* и *GPIa* и выраженностью ГС у больных хронической ИТП.

Материалы и методы

В исследование были включены 67 больных хронической ИТП, находившихся под наблюдением в клинико-диагностическом отделении ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с января 2011 по ноябрь 2017 г. Диагноз и показания к проведению терапии устанавливались согласно международным и национальным рекомендациям [12, 13]. Степень выраженности ГС оценивалась по шкале кровотечений Всемирной организации здравоохранения [14].

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста составила 57 (21–77) лет. Преобладающим большинством были женщины (86 %). Длительность ИТП от момента диагностики до включения в исследование находилась в диапазоне от 2 до 48 лет. Минимальное число тромбоцитов составило $17 \times 10^9/\text{л}$ (медиана).

По тяжести ГС были сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 40 пациентов с ГС 0–1-й степени, вторая включала 27 больных с ГС 2–3-й степени. Наиболее частыми проявлениями ГС 2–3-й степени были маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру, реже макрогематурия, кровохарканье и мелена. У 3 пациентов имели место внутричерепные кровоизлияния по типу геморрагического инсульта, завершившиеся летальным исходом у 2 из них. Все пациенты 2-й группы нуждались в применении различных методов экстренной гемостатической терапии, что стало основанием для верификации у них тяжелой формы ИТП.

Контрольную группу (КГ) составили 147 доноров крови.

Для решения цели исследования был проанализирован полиморфизм генов *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T434C), *GPIIb* (T2622G) и *GPIa* (A1648G), ответственных за формирование аллоантгенных систем тромбоцитов HPA-1, -2, -3 и -5 соответственно. Для генотипирования использовали метод ПЦР-ПДРФ, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующем анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР, обработанных специфическими эндонуклеазами рестрикции. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой в конечной концентрации 0,25 %, с помощью солевого метода. После измерения ее концентрации на спектрофотометре проводили амплификацию 50–300 нг образца ДНК в стандартных условиях. По окончании ПЦР продукты реакции инкубировали с 10–15 ед. соответствующей эндонуклеазы рестрикции в течение 16–24 ч, после чего проводили

электрофорез в 6 % полиакриламидном геле. Генотип пациента определяли в соответствии с набором фрагментов ДНК, выявленных в геле в результате проведения ПЦР-ПДФ-анализа.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы GraphPad Prism, версия 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Частоту встречаемости генотипов определяли прямым подсчетом. Для оценки степени различий в ЧВ генотипов между исследуемыми группами использовался точный критерий Фишера. При этом рассчитывали коэффициент отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ), а также p -значение. Соответствие распределения генотипов в обследованных группах каноническому распределению Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Во всех случаях статистическая значимость различий принималась при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Отдельные клинико-гематологические показатели пациентов в группах, сформированных по степени тяжести ГС, представлены в табл. 1.

Медиана возраста больных в группах с ГС 0–1 и 2–3-й степени составила 54 и 39 лет соответственно.

Длительность заболевания (медиана) в группах составила 11 и 9 лет соответственно. Доля больных, получивших 2 и более линий терапии, была выше в группе с ГС 2–3-й степени: 70 % против 45 % в группе с ГС 0–1-й степени. Различия между группами по отдельным клинико-гематологическим показателям не достигали значимых величин.

Результаты сравнительного анализа распределения генотипов у больных ИТП и в КГ представлены в табл. 2.

Наиболее выраженное отличие группы больных от КГ было обнаружено при анализе полиморфизма T2622G гена *GPIIb*, ответственного за формирование аллоантигенной системы тромбоцитов НРА-3. Доля гомозигот 2622 GG (НРА-3b/3b) среди пациентов с ИТП более чем в 2 раза превышала таковую в КГ: 23,9 % против 11,4 % соответственно, ОШ = 2,4, 95 % ДИ: 1,0–5,8; $p = 0,05$. В то же время частота встречаемости гетерозигот по гену *GPIIb* в группе больных была ниже, но не достигала статистически значимого различия: 38,8 % против 52,2 % в контроле, ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,3–1,1; $p = 0,11$. Стоит отметить, что характер распределения генотипов по полиморфизму *GPIIb* T2622G у пациентов с ИТП имел тенденцию к отклонению от канонического распределения Харди–Вайнберга ($p = 0,086$).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Группа больных Patient group		
	ГС 0–1-й степени HS 0–1 st degree $n = 40$	ГС 2–3-й степени HS 2–3 rd degree $n = 27$	Всего Total $n = 67$
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	54 (21–77)	39 (24–65)	57 (21–77)
Женщины, n (%) Female, n (%)	34 (85)	24 (89)	58 (86)
Медиана длительности ИТП от диагностики (диапазон), годы Median ITP duration from diagnosis (range), years	11 (2–48)	9 (2–46)	7 (2–48)
Предшествующая терапия, n (%) Previously therapy, n (%)			
кортикостероиды corticosteroids	40 (100)	27 (100)	67 (100)
внутривенный иммуноглобулин intravenous immunoglobulin	2 (5)	3 (11)	5 (7,5)
спленэктомия splenectomy	13 (33)	6 (22)	19 (28)
агонисты рецептора тромбопоэтина thrombopoietin receptor agonists	12 (30)	15 (56)	27 (40)
≥ 2 линий терапии ≥ 2 lines of therapy	18 (45)	19 (70)	37 (55)
Медиана минимального числа тромбоцитов (диапазон), $10^9/L$ Median of minimum platelets number (range), $10^9/L$	21 (0–47)	11 (0–26)	17 (0–47)

Примечание. ГС – геморрагический синдром; ИТП – иммунная тромбоцитопения.

Note. HS – hemorrhagic syndrome; ITP – immune thrombocytopenia.

Таблица 2. Распределение генотипов изученных генов у больных иммунной тромбоцитопенией и в контрольной группе

Table 2. Genotypes distribution of the studied genes in immune thrombocytopenia patients and control group

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Частота генотипа, % Genotype frequency, %		ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
		ИТП ITP n = 67	КГ CG n = 147		
<i>GPIIIa</i> , T1565C (Leu33Pro, HPA-1)	1565 TT 1565 TC 1565 CC	74,6 22,4 3,0	67,0 32,0 1,0	0,6 (0,3–1,2)	0,16
<i>GPIIb</i> , C434T (Thr145Met, HPA-2)	434 CC 434 CT 434 TT	83,6 16,4 0,0	83,6 15,6 0,8	—	—
<i>GPIIb</i> , T2622G (HPA-3)	2622 TT 2622 TG 2622 GG	37,3 38,8 23,9	36,4 52,2 11,4	0,6 (0,3–1,1) 2,4 (1,0–5,8)	0,11 0,05
<i>GPIa</i> , A1648G (HPA-5)	1648 AA 1648 AG 1648 GG	76,1 23,9 0,0	82,4 17,6 0,0	—	—

Примечание. ИТП — иммунная тромбоцитопения; КГ — контрольная группа; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.
Note. ITP — immune thrombocytopenia; CG — control group; OR — odds ratio; CI — confidence interval.

В группе больных наблюдалось также снижение доли гетерозигот по гену *GPIIIa* (22,4 % против 32,0 % в норме, ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,3–1,2; $p = 0,16$) и, напротив, некоторое увеличение частоты встречаемости генотипа *GPIa* 1648 AG (23,9 % против 17,6 % в КГ, ОШ = 1,5, 95 % ДИ: 0,6–3,6; $p = 0,5$). Однако эти различия не были статистически значимыми (см. табл. 2).

С целью установления ассоциации тяжести ГС с генотипами изученных генов был проведен сравнительный анализ распределения генотипов в группах больных. Результаты представлены в табл. 3.

Более половины пациентов с тяжелым течением ГС являлись гомозиготами по аллели 2622Т гена *GPIIb* (HPA-3а/3а), тогда как в группе больных с незначительными геморрагическими проявлениями доля таких лиц составила лишь 25,0 %: ОШ = 3,8, 95 % ДИ: 1,3–10,7; $p = 0,02$. Напротив, гомозиготное носительство аллели 2622G в 2 раза чаще обнаруживалось среди больных с легкой степенью тяжести ГС (30,0 % против 14,8 % в группе ГС 2–3-й степени, ОШ = 2,5, 95 % ДИ: 0,7–8,7; $p = 0,24$), однако это различие не было статистически значимым. Кроме того, в группе с ГС 0–1-й степени отмечалось трехкратное увеличение частоты встречаемости гетерозигот по гену *GPIIb* (434 TC, HPA-2а/2b) по сравнению с группой пациентов с тяжелым течением ГС: 22,5 % против 7,4 % соответственно, ОШ = 3,6, 95 % ДИ: 0,7–18,4; $p = 0,18$. Доля гетерозигот по гену *GPIIIa* была почти в 1,5 раза выше среди больных с легкой степенью тяжести ГС: 25,0 % против 18,5 % в группе ГС 2–3-й степени, ОШ = 1,5, 95 % ДИ: 0,4–4,9; $p = 0,77$ (см. табл. 3).

Обсуждение

Выраженность ГС является важнейшим критерием оценки тяжести течения ИТП и выбора метода терапии [12, 13, 15, 16].

Несмотря на то что вероятность развития ГС непосредственно зависит от степени тяжести тромбоцитопении, следует отметить отсутствие четкой корреляции между количеством тромбоцитов и геморрагическими проявлениями у больных ИТП. Так, спонтанный ГС при уровне тромбоцитов более $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ встречается редко, в то время как персистирующая тромбоцитопения $<30 \times 10^9/\text{л}$ ассоциирована с высоким риском развития клинически значимых кровотечений [2, 15]. Именно при этом количестве тромбоцитов современными руководствами рекомендуется проведение терапии [12, 13]. Кроме того, следует отметить, что наибольшие трудности в решении вопроса о лечении возникают при числе тромбоцитов в диапазоне от 20 до $30 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютным показанием для инициации терапии независимо от наличия ГС является тромбоцитопения менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Среди пациентов этой группы отмечается наибольшая частота возникновения клинически значимых кровотечений (76,0 % при 2-летнем наблюдении) и, как следствие, смертности (47,8 % в течение 5 лет) [3, 17].

Таким образом, с учетом индивидуальных особенностей проявлений ИТП, прежде всего вероятности возникновения и тяжести ГС, вполне оправданным представляется поиск биологических маркеров прогноза развития заболевания и его течения.

В настоящее время предпринимаются попытки определения прогностического потенциала генетического полиморфизма у больных ИТП. Так, в работе

Таблица 3. Распределение генотипов у больных иммунной тромбоцитопенией в зависимости от тяжести геморрагического синдрома

Table 3. Genotypes distribution in immune thrombocytopenia patients depending on the severity of hemorrhagic syndrome

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Частота встречаемости генотипа, % Genotype frequency, %		ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
		ГС 0–1-й степени HS 0–1 st degree n = 40	ГС 2–3-й степени HS 2–3 rd degree n = 27		
<i>GPIIIa</i> , T1565C (Leu33Pro, HPA-1)	1565 TT 1565 TC 1565 CC	72,5 25,0 2,5	77,8 18,5 3,7	1,5 (0,4–4,9)	0,77
<i>GPIIb</i> , C434T (Thr145Met, HPA-2)	434 CC 434 CT 434 TT	77,5 22,5 0,0	92,6 7,4 0,0	3,6 (0,7–18,4)	0,18
<i>GPIIb</i> , T2622G (HPA-3)	2622 TT 2622 TG 2622 GG	25,0 45,0 30,0	55,6 29,6 14,8	0,3 (0,13–1,1) 2,5 (0,7–8,7)	0,02 0,24
<i>GPIa</i> , A1648G (HPA-5)	1648 AA 1648 AG 1648 GG	77,5 22,5 0,0	74,1 25,9 0,0	—	—

Примечание. ГС — геморрагический синдром; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. HS — hemorrhagic syndrome; OR — odds ratio; CI — confidence interval.

J. Despotovic et al. продемонстрирована возможность использования определенных генетических вариантов в качестве самостоятельных негативных предикторов развития и тяжести течения хронической ИТП [18].

В то же время ассоциация полиморфизма генов GP с развитием ГС при болезнях, сопровождающихся проявлениями кровоточивости, ранее не изучалась. В доступной литературе нам удалось найти лишь сообщения о связи генетических вариантов полиморфизма генов GP с атеротромботическими заболеваниями, в частности с ишемическим инсультом [19–21].

Полученные нами результаты значимого увеличения доли гомозигот гена *GPIIb* 2622 GG (HPA-3b/3b) среди больных ИТП по сравнению с КГ могут быть интерпретированы как возможная вовлеченность системы HPA-3 в патогенез ИТП. Таким образом, указанный генотип можно обозначить как фактор предрасположенности к развитию заболевания.

Впервые данный полиморфизм был описан при посттрансфузионной или неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуре [22]. Как известно, мутация T2622G в гене *GPIIb* приводит к замене изолейцина серином в позиции 843 аминокислотной последовательности этого гликопротеина, следствием которой является изменение антигенной структуры рецептора GPIIb/IIIa (система HPA-3). Кроме того, полиморфизм HPA-3a/3b может оказывать влияние на сродство указанного рецептора к коллагену и/или фибрину, а также на его сигнальные свойства, что сопровождается усилением адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов [19].

Также нами выявлена ассоциация полиморфизма гена *GPIIb* (T2622G) со степенью тяжести ГС у больных ИТП. Гомозиготы по аллели 2622T *GPIIb* 2622TT,843Ile/Ile (HPA-3a/3a) характеризовались высоким риском развития ГС 2–3-й степени тяжести, тогда как генотип *GPIIb* 2622GG (HPA-3b/3b), напротив, значительно чаще встречался у пациентов с менее выраженными геморрагическими проявлениями (ГС 0–1-й степени). Таким образом, можно предположить, что генотип HPA-3a/3a связан со снижением способности тромбоцитов к агрегации и, соответственно, с повышенным риском развития кровотечений.

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии полиморфизма T2622G гена *GPIIb* как на развитие самого заболевания (генотип 2622 GG), так и сопровождающих его тяжелых проявлений ГС (генотип 2622 TT). Это позволяет рассматривать указанный полиморфизм в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения ИТП.

Заключение

Представленные в статье данные впервые демонстрируют ассоциативную связь предрасположенности к развитию ИТП и выраженности ГС с особенностями генотипа генов гликопротеинов, являющихся важнейшими компонентами рецепторного аппарата тромбоцитов.

Дальнейшее изучение и идентификация биологических факторов прогноза течения ИТП, включая развитие тяжелого ГС, позволят проводить стратификацию больных на группы риска и проводить более персонализированную терапию.

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

- George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3–40. PMID: 8704187.
- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96. PMID: 12588344.
- Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O. et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–8. PMID: 10847256.
- El Ghannam D., Fawzy I.M., Azmy E. et al. Relation of interleukin-10 promoter polymorphisms to adult chronic immune thrombocytopenic purpura in a cohort of Egyptian population. *Immunol Invest* 2015;44(7):616–26. DOI: 10.3109/08820139.2015.1064948. PMID: 26436850.
- Li H., Zhou Z., Tai W. et al. Decreased frequency of IL-17F rs763780 site allele G is associated with genetic susceptibility to immune thrombocytopenia in a Chinese population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(5):466–71. DOI: 10.1177/1076029615618022. PMID: 26620416.
- Zhou H., Yang J., Liu L. et al. The polymorphisms of tumor necrosis factor-induced protein 3 gene may contribute to the susceptibility of chronic primary immune thrombocytopenia in Chinese population. *Platelets* 2016;27(1):26–31. DOI: 10.3109/09537104.2015.1022142. PMID: 25806576.
- Saitoh T., Kasamatsu T., Inoue M. et al. Interleukin-10 gene polymorphism reflects the severity of chronic immune thrombocytopenia in Japanese patients. *Int J Lab Hematol* 2011;33(5):526–32. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01320.x. PMID: 21463487.
- Pehlivan M., Okan V., Sever T. et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2011;22(8):588–95. DOI: 10.3109/09537104.2011.577255. PMID: 21591983.
- Li J., Ma S., Shao L. et al. Inflammation-related gene polymorphisms associated with primary immune thrombocytopenia. *Front. Immunol* 2017;8:744. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00744. PMID: 28702029.
- Lyu M., Li Y., Hao Y. et al. Stromal cell-derived factor-1 rs2297630 polymorphism associated with platelet production and treatment response in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Platelets* 2016;27(4):338–43. DOI: 10.3109/09537104.2015.1103368. PMID: 26587874.
- Xuan M., Li H., Fu R. et al. Association of ABCB1 gene polymorphisms and haplotypes with therapeutic efficacy of glucocorticoids in Chinese patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol* 2014;75(4):317–21. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.01.01. PMID: 24486577.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565. PMID: 19846889.
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017;62 (1, suppl.1):1–24. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsivetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016 edition). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2017;62(1, suppl.1):1–24. (In Russ.)].
- Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–14. PMID: 7459811.
- Neunert C., Noroozi N., Norman G. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(3):457–64. DOI: 10.1111/jth.12813. PMID: 25495497.
- Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):504–22. DOI: 10.4065/79.4.504. PMID: 15065616.
- Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008;69: 3–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00998.x. PMID: 18211567.
- Despotovic J.M., Polfus L.M., Flanagan J.M. et al. Genes influencing the development and severity of chronic ITP identified through whole exome sequencing. *Blood* 2015;126(23):73.
- Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(12):2606–11. PMID: 10582985.
- Duan H., Cai Y., Sun X. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism HPA-3 b/b is associated with increased risk of ischemic stroke in patients under 60 years of age. *Med Sci Monit* 2012;18(1):CR19–24. PMID: 22207115.
- Liu H., Wang Y., Zheng J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int J Stroke* 2017;12(1):46–70. DOI: 10.1177/1747493016672085. PMID: 28004990.
- Lyman S., Aster R.H., Visentin G.P., Newman P.J. Polymorphism of human platelet membrane glycoprotein IIb associated with the Baka/Bak alloantigen system. *Blood* 1990; 75(12):2343–48. PMID: 2350579.

Вклад авторов

И.И. Зотова: концепция, дизайн и написание статьи, ведение больных, сбор и интерпретация данных, предоставление материалов;

С.И. Капустин, С.В. Грицаев: участие в написании статьи, окончательное одобрение рукописи;

С.И. Капустин, Н.В. Минеева, И.И. Кробринев: выполнение генетических исследований, интерпретация данных;

С.И. Капустин, Ж.Ю. Сидорова: проведение статистического анализа;

С.С. Бессмельцев, А.В. Четкин: административная поддержка.

Authors' contributions

I.I. Zotova: concept, article design and preparation, patient care, data collection and interpretation, material provision;

S.I. Kapustin, S.V. Gritsaev: participation in article preparation, final article approval;

S.I. Kapustin, N.V. Mineeva, I.I. Krobinets: genetic testing, data interpretation;
S.I. Kapustin, Zh.Yu. Sidorova: statistical analysis;
S.S. Bessmeltsev, A.V. Chechetkin: administrative support.

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

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

Информированное согласие. Все пациенты, а также здоровые доноры из группы контроля подписали информированное согласие об участии в исследовании.
Informed consent. All patients and healthy donors from the control group have signed the informed consent form for participation in the study.

Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы)

А.А. Соловьева, Г.А. Яцык, У.Л. Джулакян, Е.А. Лукина

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

Контакты: Анастасия Александровна Соловьева solov136@mail.ru

Болезни накопления (тезауризмозы, накопительные ретикулезы) — сложная и обширная группа заболеваний, при которых дифференциальная диагностика патологических изменений со стороны внутренних органов бывает затруднена. Из методов визуализации при диффузных заболеваниях печени для диагностики и динамического наблюдения наиболее часто применяются ультразвуковое исследование и рентгеновская компьютерная томография. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике заболеваний печени обладает магнитно-резонансная томография (МРТ).

В статье рассмотрены современные методики МРТ, которые используются для диагностики болезней накопления, в том числе для количественной оценки выявленных изменений. При болезни Гоше описаны потенциальные возможности такой новой методики, как МР-спектроскопия. Внедрение МРТ в алгоритм обследования пациентов с болезнями накопления позволит улучшить выявление этих редких болезней, а также контролировать эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: болезни накопления (тезауризмозы), поражение печени и селезенки, болезнь Гоше, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения

Для цитирования: Соловьева А.А., Яцык Г.А., Джулакян У.Л., Лукина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(2):100–104.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-100-104

Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review)

A.A. Solov'eva, G.A. Yatsyk, U.L. Dzhulakyan, E.A. Lukina

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

Storage diseases (thesaurismosis, storage reticuloses) are the complex and extensive group of diseases in which differential diagnosis of pathological changes from the internal organs is difficult. For diagnosis and dynamic observation of liver and spleen lesions, ultrasound and X-ray computed tomography are used among imaging techniques. Among the imaging techniques for diffuse liver diseases, ultrasonography and X-ray computed tomography are most commonly used for their diagnosis and follow-up. Magnetic resonance imaging (MRI) has the highest sensitivity and specificity in diagnosing liver diseases.

The article considers the current MRI procedures that are used to diagnose storage diseases and to quantify found changes. For Gaucher disease, the potentials of such novel technique as magnetic resonance spectroscopy are described. Incorporation of MRI into the examination algorithm for patients with storage diseases will be able to improve the detection of these rare diseases and to monitor the efficiency of performed therapy.

Key words: storage diseases (thesaurismoses), liver and spleen damage, Gaucher disease, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

For citation: Solov'eva A.A., Yatsyk G.A., Dzhulakyan U.L., Lukina E.A. Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):100–104.

Болезни накопления (тезауризмозы, накопительные ретикулезы) — общее название большой группы гиперпластических нелейкемических заболеваний, характеризующихся врожденными или приобретенными нарушениями метаболизма и патологическим накоплением в крови и (или) клетках различных органов продуктов обмена веществ, а также гиперплазией элементов системы мононуклеарных фагоцитов

в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и других органах, что придает заболеваниям системный характер [1].

Под термином «тезауризмоз» (от греч. thesauriso — поглощение, накопление, депонирование) понимают заболевание с наследственно обусловленным дефектом ферментов (преимущественно лизосомных), осуществляющих в норме катаболизм тех или иных

веществ в организме, с накоплением в клетках и тканях продуктов неполного расщепления (болезни накопления) [2]. При этом следует иметь в виду, что тизауризмозы являются ферментопатиями, однако понятие «ферментопатии» более широкое, так как не при каждой ферментопатии имеет место накопление в организме продуктов неполного катаболизма [3]. Основным принципом классификации тизауризмозов по-прежнему остается распределение их по характеру вещества, которое преимущественно накапливается в клетках и тканях. Тизауризмозы делятся на липидозы, составляющие большую часть болезней накопления, мукополисахаридозы, гликогенозы, а также тизауризмозы, связанные с нарушением обмена аминокислот и нуклеопотеидов [4].

Все тизауризмозы — наследственные болезни, передающиеся в основном по аутосомно-рецессивному типу. Встречаются с частотой около 2:1000. Различные варианты одной и той же болезни накопления зависят от степени дефекта активности фермента (частичный, тотальный). Если активность фермента снижена значительно или отсутствует полностью, возникает тяжелая инфантильная форма болезни. При частичном снижении активности фермента развивается ювенильная форма. В случае сохранности активности фермента в пределах 10–20 % возникает взрослая форма, имеющая хроническое течение, с поражением преимущественно внутренних органов.

Среди методов лучевой диагностики при поражении печени и селезенки наиболее часто применяются ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгеновская компьютерная томография (КТ) [5]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из ведущих методов исследования печени благодаря высокой чувствительности и многочисленным параметрам, которые влияют на контрастность изображения. Благодаря возможности получения серий срезов с различными параметрами магнитной релаксации (T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ)), с подавлением сигнала от жира, визуализацией артерий и вен без внутривенного контрастирования МРТ стала важнейшим методом выявления очаговых и диффузных поражений печени.

На сегодняшний день доказано, что биопсия печени в некоторых случаях при болезнях накопления может быть заменена неинвазивными методами диагностики. В качестве примера можно привести данные исследования [6], в ходе которого авторы стремились оценить диагностическую точность МРТ в выявлении различных патологических состояний печени, в частности роль отдельных компонентов протокола сканирования — T1-ВИ, T2-ВИ, T2*, позволяющих количественно определять фиброз, жировой гепатоз и гемосидероз соответственно. В исследование были включены 79 пациентов, у которых было запланировано проведение биопсии печени. МРТ печени выполнялась перед биопсией. Результаты были проанализированы вслепую. Данные МРТ оказались сопоставимы

с заключениями гистологов ($R_s = 0,68$; $p < 0,0001$ для фиброза; $R_s = 0,89$, $p < 0,001$ для стеатоза; $R_s = 0,69$; $p < 0,0001$ для гемосидероза), что продемонстрировало высокую точность этого метода диагностики для оценки изменений в печени при болезнях накопления.

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой β -глюкозидазы — лизосомного фермента, участвующего в катаболизме липидов, что приводит к накоплению неутилизованных продуктов клеточного метаболизма в лизосомах макрофагов (клетки Гоше). Данный процесс приводит к нарушению макрофагально-зависимой регуляции кроветворения, стимуляции провоспалительной активности макрофагов и увеличению их абсолютного количества в местах «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг), что обуславливает типичные клинические проявления болезни Гоше I типа: цитопению, гепато- и спленомегалию, поражение костей [7].

В соответствии с наличием поражения центральной нервной системы и его особенностями выделяют 3 типа болезни Гоше:

- тип I — без неврологических проявлений; наиболее частый вариант заболевания, наблюдается у 94 % больных;
- тип II (острый нейронпатический) характеризуется прогрессирующим течением, тяжелым поражением центральной нервной системы, приводящим к летальному исходу в возрасте около 2 лет;
- тип III (хронический нейронпатический) — неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Алгоритм диагностики болезни Гоше включает сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, дополнительные обследования и консультации — по показаниям. Биохимическое определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови (энзимодиагностика) — «золотой стандарт» современной диагностики болезни Гоше. Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой, характеризующейся исключительно высокой эффективностью. В случае своевременного назначения терапии прогноз заболевания благоприятен: средняя продолжительность жизни пациентов не отличается от таковой в общей популяции [7].

Для оценки состояния внутренних органов используют различные методы визуализации, включая УЗИ, МРТ и КТ. Для определения размеров печени и селезенки, динамического наблюдения за пациентами с болезнью Гоше рекомендуют использовать МРТ, так как этот метод не несет лучевой нагрузки [10].

Накопление клеток Гоше в печени приводит к развитию гепатомегалии (рис. 1). Скопление клеток Гоше имеет тенденцию к слиянию в конгломераты

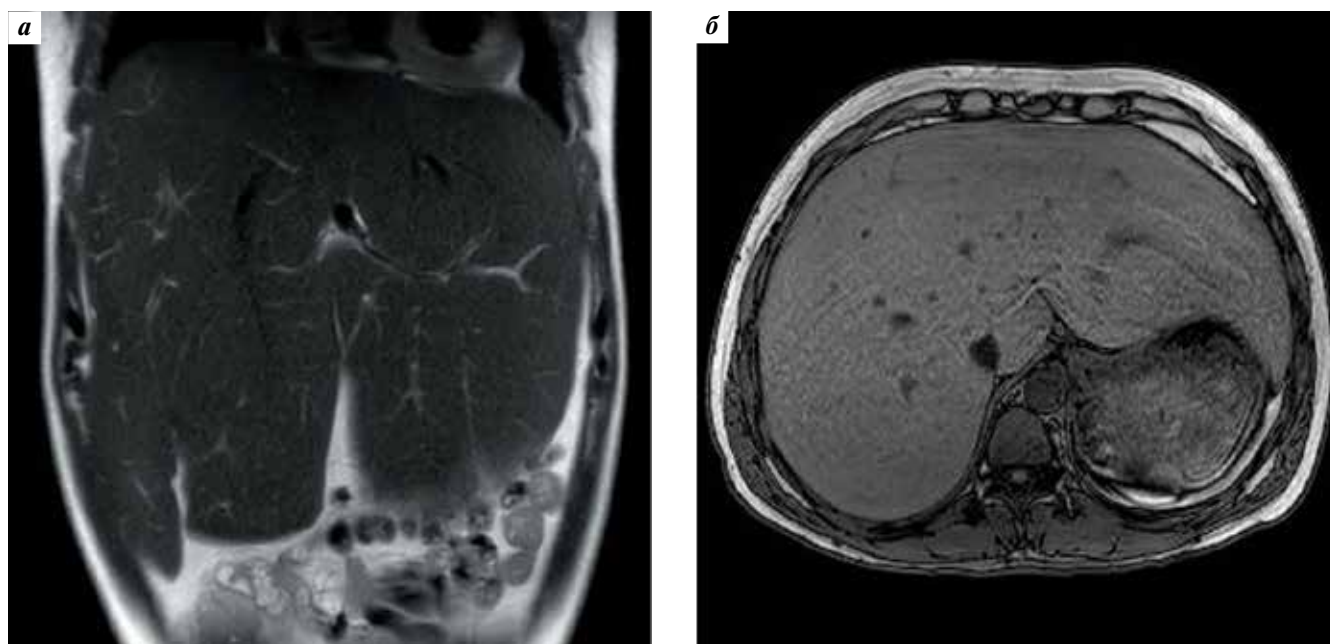


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы органов брюшной полости у спленэктомизированного пациента с болезнью Гоше. Гепатомегалия (вертикальный размер печени 28 см, объем 5855 см³): а – T2-ВИ, корональная проекция; б – T1-ВИ, аксиальная проекция (собственные данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России)

Fig. 1. Magnetic resonance tomogram of the abdominal cavity in a splenectomized patient with Gaucher disease. Hepatomegaly (vertical liver size 28 cm, volume 5855 cm³): а – T2-WI, coronal projection; б – T1-WI, axial projection (own data of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia)

и образованию узлов, которые могут быть визуализированы при УЗИ или МРТ. При УЗИ узлы в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности [14]. На МР-томограммах узлы обычно изоинтенсивны паренхиме печени или имеют пониженную интенсивность МР-сигнала на T1-ВИ, повышенную – на T2-ВИ. Инфильтрация печени клетками Гоше может привести к развитию фиброза или цирроза печени. По данным Всемирного регистра болезни Гоше, необратимое поражение печени наблюдается чаще у спленэктомизированных пациентов [3, 15].

При поражении селезенки обнаруживаются мелкие или обширные очаги скопления клеток Гоше. Очаговые изменения в селезенке при этой болезни встречаются часто. Они представляют собой скопления клеток Гоше или очаги экстрамедуллярного гемопоэза. Очаговые изменения в селезенке можно выявить с помощью УЗИ, МРТ или КТ. Наиболее достоверна диагностика очагов в селезенке с помощью МРТ (рис. 2). Низкая интенсивность МР-сигнала от очагов в селезенке на импульсной последовательности T2-градиентное эхо объясняется скоплением клеток Гоше. На диффузионно-взвешенных изображениях отмечается рестрикция диффузии от узлов в селезенке, при построении карт диффузии и оценке коэффициента диффузии определяются значимые различия между показателями в узлах и неизменной паренхиме селезенки. Иногда в паренхиме увеличенной в размерах селезенки могут возникать инфаркты.

МРТ печени и селезенки позволяет не только качественно, но и количественно оценить изменения

в органах. В 2014 г. была представлена научная работа о применении высокотехнологичных методик МРТ, а именно магнитно-резонансной спектроскопии при количественной оценке структурных изменений паренхимы печени и селезенки [9]. Спектроскопия является функциональным методом визуализации, позволяющим получить информацию о биохимической структуре и метаболизме тканей, соответственно, может быть измерен уровень химических метаболитов. Данная методика используется в основном для оценки эффективности заместительной ферментной терапии. Т.О. Kalayci et al. [9] оценили изменения в паренхиме печени и селезенки 46-летней пациентки с болезнью Гоше с помощью МР-спектроскопии. Исследования проводились *in vivo* и *in vitro*. В очагах в паренхиме селезенки были выявлены пики лактата, липидов, ацетата и аланина (при TE = 136 мс), а в паренхиме печени – пики холина, креатинина, липидов, миоинозитол-глицина и лактата (при TE = 31 мс). Данная методика обладает высокой специфичностью, но требует дальнейшего изучения с привлечением большего числа пациентов.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что из всех лучевых методов диагностики именно МРТ играет важную роль в количественной и качественной оценке состояния органов-мишеней при болезнях накопления (в первую очередь это относится к болезни Гоше). Применение специальных методик МРТ позволяет улучшить диагностику этих болезней и оптимизировать контроль эффективности патогенетической терапии.

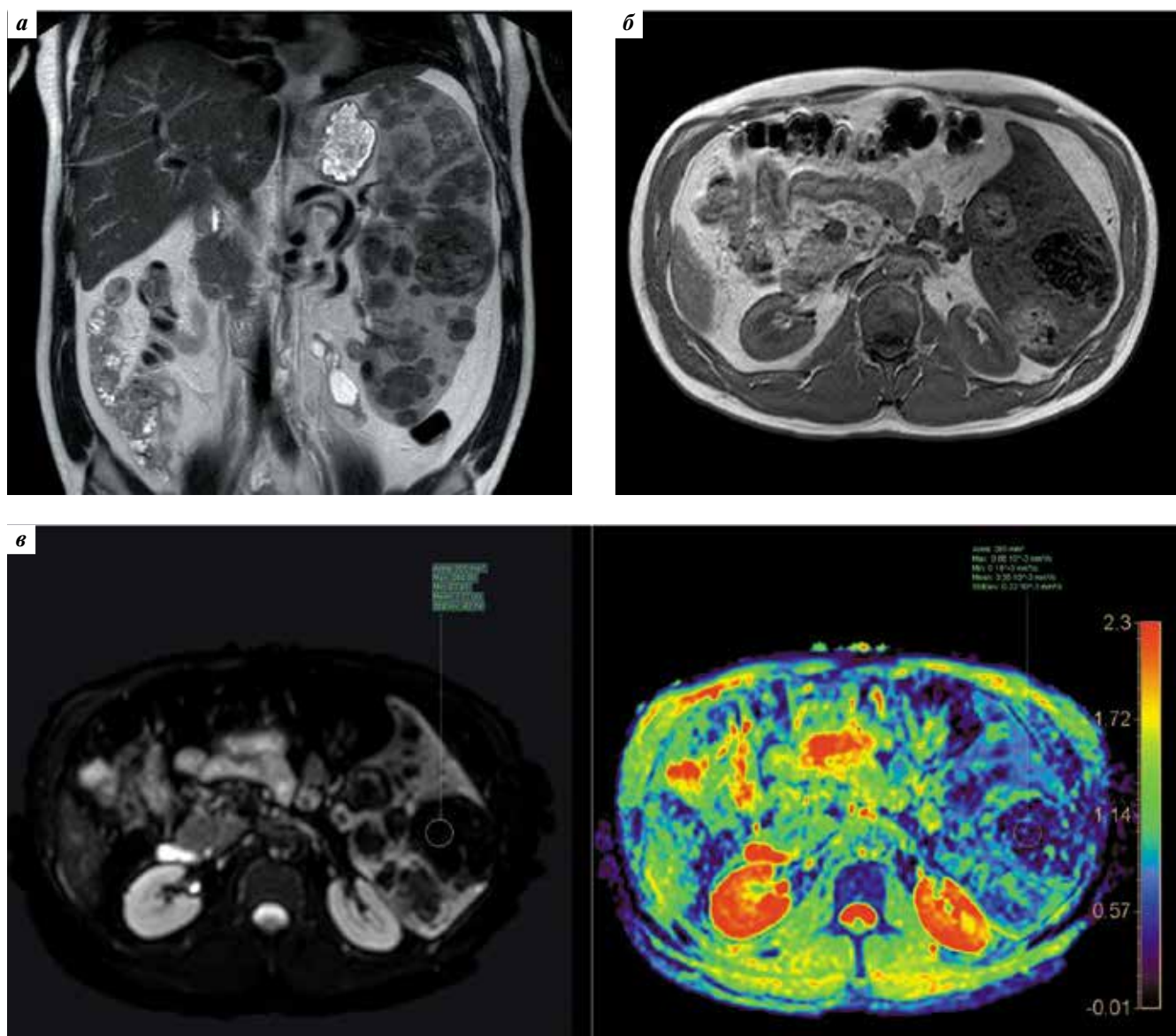


Рис. 2. Мультифокальное поражение селезенки при болезни Гоше. Спленомегалия (вертикальный размер селезенки 26 см, объем 2440 см³). Интенсивность МР-сигнала от очагов преимущественно снижена за счет скопления клеток Гоше: а – T2-ВИ, корональная проекция; б – T1-ВИ, аксиальная проекция. Рестрикция диффузии от очагов: в – ADC, относительный коэффициент диффузии 0,35 (собственные данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России)

Fig. 2. Multifocal spleen lesion in Gaucher disease. Splenomegaly (vertical spleen size 26 cm, volume 2440 cm³). The MR signal intensity from the lesion is mainly reduced due to the accumulation of Gaucher cells: а – T2-WI, coronal projection; б – T1-WI, axial projection. Diffusion restriction from foci: в – ADC, relative diffusion coefficient 0.35 (own data of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов В.П., Фадеев М.Ю. Болезни накопления (тезауризмозы). Н. Новгород; 2007. [Smirnov V.P., Fadeev M.Yu. Storage diseases (thesaurismosis). Nizhny Novgorod, 2007 (In Russ.).]
- Патология: Руководство. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. [M.A. Paltsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov (eds.). Pathology. A guide. Moscow: GEOTAR-MED, 2002 (In Russ.).]
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: учебник для вузов. М.: Медицина; 2001. [Paltsev M.A., Anichkov N.M. Pathological anatomy. Textbook for high schools. Moscow: Meditsina, 2001 (In Russ.).]
- Салтыков Б.Б. Клеточные дистрофии. В кн.: Патология: Руководство. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002: 20–31. [Saltykov B.B. Cellular dystrophy. In: M.A. Paltsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov (eds.). Pathology. A guide. Moscow: GEOTAR-MED, 2002 (In Russ.).]
- Араблинский А.В., Чеченов М.Х. К вопросу о неинвазивной диагностике

- жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите. Радиология – практика 2007;4:16–28. [Arablinskiy A.V., Chechenov M.Kh. On the issue of non-invasive diagnosis of fatty hepatosis in non-alcoholic steatohepatitis. Radiologiya – praktika = Radiology – Practice 2007;4:16–28 (In Russ.)].
6. Banerjee R., Pavlides M., Tunncliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014;60(1):69–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.002. PMID: 24036007.
 7. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литтерра; 2011. 54 с. [Lukina E.A. Gaucher disease. Moscow: Litterra, 2011; 54 p. (In Russ.)].
 8. Merra G., Lago A., Ricci R. et al. Splenomegaly as a primary manifestation of Gaucher disease in a young adult woman. *Case Rep Gastroenterol* 2008;2(3):474–8. DOI: 10.1159/000178329. PMID: 21897802.
 9. Kalayci T.O., Erdem G., Kutlu R. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy features of abdominal viscera in a patient with Gaucher's disease. *Malays J Med Sci* 2014;21(3):89–93. PMID: 25246842.
 10. Rosenthal D.I., Scott J.A., Barranger J. et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(6):802–8. PMID: 3733771.
 11. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 5-е изд. М.: Литтерра; 2010: 90–93. [Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy. 5th ed. Moscow: Litterra, 2010:90–93 (In Russ.)].
 12. Власов П.В., Котляров П.М. Лучевая диагностика болезней селезенки. Вестник рентгенологии и радиологии 1997;3:23–30. [Vlasov P.V., Kotlyarov P.M. Radiation diagnosis of spleen diseases. *Vestnik rentgenologii i radiologii* = *Bulletin of Radiology* 1997;3:23–30 (In Russ.)].
 13. Шимановский Н.Л., Котляров П.М., Солодкий В.А., Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография печени с гепатотропными парамагнетиками в выявлении очаговой патологии печени и определении ее природы. Медицинская визуализация 2011;2:26–32. [Shimanovskiy N.L., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A., Sergeev N.I. Liver magnetic resonance imaging with hepatotropic paramagnetics in detecting focal liver pathology and determining its nature. *Meditinskaya vizualizatsiya* = *Medical visualization* 2011;2:26–32 (In Russ.)].
 14. Дворяковская Ю.О., Гундобина С., Дворяковский И.В. и др. Оценка эффективности лечения болезни Гоше у детей по данным ультразвуковой диагностики. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2006;3:33–40. [Dvoryakovskaya Yu.O., Gundobina S., Dvoryakovskiy I.V., et al. Ultrasound monitoring of Gaucher disease treatment efficacy in children. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* = *Ultrasonic and functional diagnostics* 2006;3:33–40 (In Russ.)].
 15. Simpson W.L., Hermann G., Balwani M. Imaging of Gaucher's disease. *World J Radiol* 2014;6(9):657–68. DOI: 10.4329/wjr.v6.i9.657. PMID: 25276309.

Вклад авторов

А.А. Соловьева: концепция, дизайн и написание статьи, сбор данных; Г.А. Яцык: интерпретация данных, участие в написании статьи; У.Л. Джулакян: участие в написании статьи; Е.А. Лукина: концепция, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.A. Solov'eva: concept, design and article writing, data collection;
G.A. Yatsyk: interpretation of data, article writing;
U.L. Dzhulakyan: article writing;
E.A. Lukina: concept, final approval of the article.

ORCID авторов

А.А. Соловьева: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>
У.Л. Джулакян: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Е.А. Лукина: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

ORCID of authors

A.A. Solov'eva: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>
U.L. Dzhulakyan: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.03.18. **Принята к публикации:** 08.05.18.

Article received: 06.03.18. **Accepted for publication:** 08.05.18.

Сочи, 2018 г.

По материалам конференции АДИОР

Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и ЕА) была создана в 1996 г. сначала как научно-общественная организация, объединяющая руководителей, а затем и онкологические центры стран СНГ. У истоков создания Ассоциации стоял большой ученый — онколог, академик Николай Николаевич Трапезников. С 23 по 25 апреля 2018 г. в городе Сочи прошел юбилейный X съезд онкологов, посвященный памяти его создателя, академика Н.Н. Трапезникова.

С программным докладом, посвященным жизнедеятельности акад. Н.Н. Трапезникова, выступил один из его учеников и последователей акад. РАН М.Д. Алиев. Были подробно представлены все этапы жизни выдающегося ученого — от истории семьи Трапезниковых в родном городе Горьком до руководства им ВОНЦ АМН СССР. В 1952 г. Николай Николаевич начал свое профессиональное обучение на лечебном факультете Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова. После окончания института он поступил в ординатуру в Институт экспериментальной патологии и терапии рака под руководством академика Н.Н. Блохина. А в 1965 г. уже возглавил отделение общей онкологии Российского онкологического научного центра и с этого времени бессменно им руководил. Огромная заслуга ученого состоит в разработке и внедрении в клиническую практику методов лечения остеосарком. В 1994 г. Н.Н. Трапезников стал одним из инициаторов орга-



Н.Н. Трапезников в президиуме съезда (второй слева), 1994 г.

низации европейского и международного общества по изучению сарком (EMSOS, ISOLS).

В 1994 г. по инициативе акад. Н.Н. Трапезникова была также создана ассоциация онкологических и рентгенодиагностических институтов стран СНГ. Сегодня онкология является, пожалуй, единственной платформой, в рамках которой проводится уже X съезд специалистов СНГ и Евразии.

Целями создания АДИОР были и остаются восстановление, поддержание и развитие на постсоветском пространстве системы координации научных исследований, подготовка профессиональных кадров, обмен научной информацией в области диагностики и лечения онкологических больных, организация противораковой борьбы и профилактика злокачественных новообразований.

На съезде активно обсуждались все направления онкологии — от нейрохирургии до ортопедии. Кроме того, были представлены доклады по радиационной медицине, лекарственному обеспечению, новым противоопухолевым препаратам, современной хирургии, а также материалы по использованию сложнейшего навигационного оборудования, применению разных методик для лечения опухолей и многие другие аспекты взрослой и детской онкологии.

Большое внимание в программе съезда уделялось вопросам организации здравоохранения в онкологии: финансированию, проблеме доступности лекарств, образованию, ранней диагностике, созданию канцер-регистра и др.

Отдельная секция всецело была посвящена результатам противораковой борьбы и работе онкологических служб в странах СНГ за прошедшие 20 лет, в рамках которой каждая страна представила результаты своей деятельности и обменялась опытом с зарубежными



Академик Н.Н. Трапезников

коллегами. Помимо научных сессий, лекций и симпозиумов по различным аспектам онкологии и организации здравоохранения, в рамках съезда прошел конкурс молодых ученых, а также совместная сессия АДИОР – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – NCI Center for Global Health «Глобальные усилия в противораковой борьбе: перспективы в странах СНГ и международное сотрудничество».

В работе съезда приняло участие рекордное число участников – 1200 специалистов из России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Подробнее мы хотели бы остановиться на работе сессии «Гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания», которая успешно прошла 23 апреля под председательством д.м.н. Первин Айдыновны Зейналовой (Москва, Россия) и д.м.н. Натальи Борисовны Михайловой (Санкт-Петербург, Россия). В докладах ведущих специалистов были освещены актуальные темы, затронуты вопросы диагностики и терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), множественной миеломы (ММ), острых миелоидных лейкозов (ОМЛ).

Современный взгляд на лечение ЛХ представила ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н., проф. Гаяне Сепуговна Тумян.

Лимфома Ходжкина – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у молодых, социально активных людей. Заболевание признается потенциально излечимым в абсолютном большинстве случаев. Столь значительные успехи в лечении ЛХ достигнуты благодаря следующим поставленным задачам:

- 1) излечение на 1-й линии терапии максимального числа больных;
- 2) повышение эффективности salvage-режимов лечения больных с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) заболевания;
- 3) внедрение новых эффективных препаратов на разных этапах лечения ЛХ.

Реализация успехов 1-й линии терапии базируется на дифференцированном подходе к лечению, основанном на совокупности различных неблагоприятных прогностических факторов. В качестве химиотерапии у больных с распространенными стадиями ЛХ используются схемы ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и интенсифицированный вариант BEACOPP-эск (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон). Сопоставление эффективности и токсичности этих двух режимов в протоколе GHSG HD9 показало, что схема ABVD проще в применении и менее токсична, однако вероятность излечения при ее использовании составляет в среднем 70 % по сравнению с 90 % при назначении схемы BEACOPP-эск.

Приоритетным направлением поиска повышения эффективности режима ABVD является проведение риск-адаптированной терапии распространенных

стадий ЛХ. Важным инструментом для достижения этой цели стало применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Обсуждаемое в докладе исследование RATHL Study основано на прогностической значимости промежуточных данных ПЭТ после 2 циклов ABVD и коррекции лечения в зависимости от их результатов: «эскалация» до $3 \times \text{BEACOPPesc}/4 \times \text{BEACOPP14}$ у ПЭТ2-положительных больных и «деэскалация» до $4 \times \text{ABVD}/4 \times \text{AVD}$ с дальнейшим отказом от лучевой терапии у ПЭТ2-негативных больных. Полученные результаты вновь подтверждают высокую прогностическую ценность ПЭТ⁺: даже при условии интенсификации лечения 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе ПЭТ⁺ больных не превышает 68 %, а в ПЭТ2-негативной составляет 85 % (Johnson, NEJM, 2016).

Другой попыткой повышения эффективности лечения стала комбинация ABVD с конъюгатом анти-CD30 и монометилауристатина Е в 1-й линии терапии ЛХ, которая была представлена в рамках большого рандомизированного исследования ECHELON-1 Study. Вместе с тем данная комбинация имеет больший процент нейтропений и периферической нейропатии по сравнению с ABVD.

В основе современной стратегии лечения ЛХ лежит поиск оптимального баланса между эффективностью и токсичностью различных программ терапии. Молодой возраст, хорошие перспективы отдаленной выживаемости делают особенно актуальной проблему сохранения качества жизни больных. Стремление к снижению частоты как ранних, так и поздних осложнений служит основным аргументом противников высокоэффективного режима BEACOPP-эск. В связи с этим очень интересно применение риск-адаптированной терапии, направленной на уменьшение числа курсов химиотерапии и отказ от лучевой терапии. Согласно дизайну протокола GHSG HD-18, включающего 1005 пациентов с распространенными стадиями ЛХ, выполняется ПЭТ2 после 2 курсов BEACOPP-эск. У ПЭТ2-негативных больных лечение завершается после 4 курсов, у ПЭТ2-положительных проводится еще $4 \times \text{BEACOPP-эск}$ и решается вопрос о проведении лучевой терапии в группе пациентов с остаточным размером резидуальной опухоли $>2,5$ см и высокой метаболической активностью опухоли. В докладе отмечено, что сокращение объема терапии приводит к снижению токсичности без потери эффективности: 3-летняя ВБП составляет 92 % (ПЭТ2⁺) и 95 % (ПЭТ2⁻) соответственно. Таким образом, ПЭТ2 является важным прогностическим инструментом и открывает новый этап в совершенствовании лечебных программ при ЛХ.

В ходе доклада Г.С. Тумян были представлены результаты собственного опыта лечения больных ЛХ по многоцентровому оригинальному протоколу «ЛХМосква 1–3», стартовавшему в 2009 г. в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В рамках протокола была модифицирована программа BEACOPP-14. С целью уменьшения легочной токсичности был исключен блеомицин. Для сохранения высокой эффективности суммарной курсовой дозы антрациклинов разовая доза доксорубицина была увеличена до 50 мг/м², но число циклов сокращено до 6. Таким образом, суммарная курсовая доза доксорубицина оказалась равной таковой в программе 6 циклов ABVD.

С ноября 2009 г. по март 2017 г. начали лечение по протоколу «ЛХМосква 1–3» и наблюдались не менее 3 мес после окончания всей программы терапии 147 больных с распространенными стадиями ЛХ (III–IV, III–IV). Медиана наблюдения составила 36 мес. Медиана возраста больных составила 28 лет. Результаты лечения в группе в целом оказались сопоставимы с данными немецкой группы по изучению ЛХ: 4-летняя ВБП составила 86 %, общая выживаемость (ОВ) — 95 %. Для оценки эффективности и возможной коррекции дальнейшего лечения ПЭТ2 выполнена 87 (59 %) больным. На этом этапе ПЭТ была отрицательной у 74 (85 %) пациентов. На собственном материале показано важное прогностическое значение данных промежуточной ПЭТ: 4-летняя ВБП в зависимости от результатов ПЭТ2 составила 95 % и 67 % соответственно ($p = 0,03$).

Переходя ко 2-му вопросу лекции — повышению эффективности salvage- режимов лечения больных с р/р ЛХ, Г.С. Тумян обратила внимание на невысокие результаты высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТГСК): длительные ремиссии удается получить только у половины больных (Sureda A., Ann Oncol 2005). Различные программы полихимиотерапии 2-й линии (IGEV, ASHAP, MINE, ICE, DHAP, GDP, GVD и т. д.) не сравнивались в рамках контролируемых исследований при ЛХ, но тем не менее имеют вполне сопоставимую эффективность в пределах 60–80 % с частотой полных ремиссий примерно 10–50 %. Для улучшения этих результатов в литературе обсуждаются возможность комбинации стандартных режимов с новыми препаратами и использование консолидации после ВДХТ с аутоТГСК у больных с высоким риском рецидива заболевания.

Добавление конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е к различным режимам полихимиотерапии (DHAP, ICE, ESHAP, Benda) дает возможность получить у большего числа пациентов более глубокий противоопухолевый ответ перед проведением ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга (аутоТКМ) и определяет лучшие отдаленные результаты.

Вместе с тем у части пациентов отмечается развитие раннего рецидива (в течение 12 мес) после ВДХТ. Прогноз у этой категории больных крайне неблагоприятный: медиана ОВ достигает немногим более года. Были выявлены неблагоприятные факторы риска неудач ВДХТ с аутоТКМ: IV стадия ЛХ, рефрак-

терность к химиотерапии, ECOG >1, наличие массивной опухолевой массы >5 см, отсутствие полного метаболического ответа перед аутоТКМ (Brockelmann P.J. et al. Ann Oncol 2017;28:1352–8). Показано, что риск развития рецидива после аутоТКМ напрямую зависит от числа неблагоприятных факторов (Graph from Josting A. et al. J Clin Oncol. 2010;28 (34):5074–80). Именно эта группа больных была включена в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование AETHERA. Цель исследования — определение эффективности BV у пациентов с р/р течением ЛХ с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК (Clinicaltrials.gov, accessed January 2014). Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичными конечными точками — ОВ и безопасность, исключающая нежелательные явления, лабораторные отклонения и иммуногенность. Расчетная 2-летняя ВБП составила 63 % для группы применения конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е и 51 % для группы плацебо, медиана ВБП была 42,9 и 24,1 мес соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением была периферическая нейропатия.

В продолжение темы первого доклада прозвучала лекция ведущего научного сотрудника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой Н.Б. Михайловой — «Перспективы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина». На сегодняшний день как одна из опций для пациентов с химиочувствительным рецидивом после аутоТГСК рассматривается проведение аллогенной ТГСК (аллоТГСК). Однако метод аллоТГСК при ЛХ не относится к стандартным и применяется в основном в рамках исследовательских протоколов. Проблемы аллоТГСК у пациентов с резистентными формами ЛХ в прошлом сводились к предлеченности пациентов, плохому общему состоянию, невозможности длительного контроля заболевания, недостатку доноров. Сама процедура аллоТГСК характеризовалась высокой смертностью и высоким уровнем реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Тем не менее роль аллоТГСК, основанная на РТПХ при отсутствии других терапевтических возможностей, оставалась актуальной. Недостатком метода является низкая эффективность при большой опухолевой массе. Поэтому циторедукция перед аллоТГСК — важнейшая задача. Проблему недостаточной эффективности проведения предтрансплантационной циторедуктивной терапии, по мнению большинства специалистов являющуюся основным ограничением использования аллоТГСК, удалось решить при помощи активного внедрения в клиническую практику новых агентов.

В ходе своего выступления лектор доложила результаты опыта применения BV в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Целью исследования было улучшение результатов аллоТГСК у пациентов с рефрактерным

течением ЛХ с большим объемом предшествующей химиотерапии при использовании BV в качестве bridge-терапии перед аллотГСК и на посттрансплантационном этапе. В исследование было включено 150 пациентов. Все больные находились в фазе прогрессирования на момент начала терапии конъюгатом анти-CD30 и монометилауристатина Е и имели в анамнезе от 3 до 10 линий химиотерапии (медиана 5). Препарат вводили в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед в качестве монотерапии у 114 пациентов, в сочетании с химиотерапией — у 36 пациентов. Больные получили от 2 до 16 циклов конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е (в среднем 6 циклов). Общий ответ составил 70,4 % (полный ответ — 24,5 %, частичный ответ — 37,8 %). Профиль токсичности конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е: периферическая нейропатия II степени — 39 %, тошнота — 11 %.

Этап аллотГСК проведен 26 пациентам. ОВ в группе после трансплантации составила 80 % при медиане наблюдения 31 мес по сравнению с 71,2 % у 73 пациентов без проведения аллотГСК.

При анализе динамики и причин трансплантационной активности при ЛХ обращает на себя внимание ее снижение на рубеже 2014 г., что обусловлено совокупностью причин.

- Рост количества аллотГСК при р/р ЛХ к 2014 г.:
 - использование режимов со сниженной интенсивностью;
 - возможность циторедукции перед аллотГСК: BV;
 - использование гаплоидентичных доноров.
- Снижение количества аллотГСК при р/р ЛХ после 2014 г. обусловлено:
 - улучшением результатов 1-й линии (риск-адаптированная терапия: ПЭТ);
 - улучшением 2-й линии терапии: BV;
 - внедрением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Рассматривая подробно этот вопрос, Н.Б. Михайлова представила данные опыта применения препарата ниволумаб у 99 пациентов, получивших терапию на базе НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой. Общий ответ при медиане наблюдения 21 мес составил 64 % (полная ремиссия — 31 %, частичная ремиссия — 33 %). При анализе показателей ВБП у взрослых пациентов с р/р ЛХ отмечена ее корреляция с результатами ответа на терапию ниволумабом. При достижении полного ответа бессобытийная выживаемость составила 71 %. Медиана наблюдения — 21 мес. При достижении частичного и неопределенного ответа разница в показателях ВБП отсутствует, составляя около 50 % в 2 группах.

Были доложены данные литературы и собственный опыт применения PD-1 ингибиторов (ниволумаб) и в качестве bridge-терапии перед аллотГСК у пациентов с ЛХ. По данным показателям в НИИ ДОГТ получили терапию ниволумабом 13 пациентов. Медиана наблюдения составила 4 мес. Подавляющее боль-

шинство (12 из 13) пациентов живы. Развитие острой РТПХ I–III степени отмечено у 7 из 13 больных, тяжелой острой РТПХ III степени — у 2 пациентов. Легкая хроническая РТПХ характеризовала течение посттрансплантационного периода у 2 больных. Полный ответ на фоне проведенной терапии достигнут у 5 пациентов. При увеличении сроков наблюдения, дополнительном наборе пациентов и анализе полученных результатов будут сделаны окончательные выводы. В продолжение были обсуждены вопросы терапии рецидива р/р ЛХ после аллотГСК ниволумабом или его комбинации с бендамустином. На данном этапе продолжается набор пациентов и анализ непосредственных и отдаленных результатов.

По завершении выступления докладчиком был представлен аудитории новый алгоритм терапии р/р ЛХ, опубликованный в журнале Blood в 2018 г.

Таким образом, применение риск-адаптированной терапии, внедрение новых лекарственных средств с уникальным механизмом действия позволяют значительно улучшить результаты лечения больных ЛХ. Дальнейшее накопление клинического материала и большие сроки наблюдения позволят подойти к оптимальному балансу между эффективностью и токсичностью — идеальной модели лечения любого заболевания.

Блок по вопросам ММ докладом «Оптимизация программы терапии больных ММ, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» открыл доктор В.В. Лунин, представитель школы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В своем докладе он остановился на вопросах эпидемиологии, морфологических особенностях заболевания, стратификации пациентов по группам риска и более подробно на вопросах терапии первичной ММ в эру новых лекарственных препаратов (иммуномодуляторов, ингибиторов протеасом) и усовершенствованных терапевтических методик (ауто- и аллотГСК), а также на вопросах поддерживающей терапии.

Подробно осветил он и вопросы обоснованности выполнения тандемной «двойной» трансплантации (ауто-/аутоГСК и ауто-/аллотГСК) у больных первичной ММ.

По данным представленного обзора литературы, проведение «двойной» аутологичной трансплантации улучшает отдаленные результаты у больных ММ. Показатели ОВ после проведения двойной аутоГСК достоверно лучше по сравнению с проведением одной аутоГСК. По данным ряда авторов, проведение двойной трансплантации оправдано у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания и у пациентов, не достигших очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) после первой аутоГСК.

Еще один актуальный вопрос и предлагаемая опция лечения пациентов с ММ — проведение «тандемной» трансплантации: ауто-аллотГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования. В проспективном

исследовании, проведенном В. Вуно и соавт., показано преимущество ауто-аллоТКМ по сравнению с «двойной» аутоТКМ по частоте полной ремиссии (ПР) (55 и 26 % соответственно) и медиане ОВ (80 и 54 мес соответственно).

Далее были представлены критерии и дизайн нового протокола, стартовавшего в 2017 г. на базе отделения химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, — «Оптимизация программы терапии первичных больных множественной миеломой, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» (рис. 1).

Согласно критериям протокола в исследование включаются пациенты моложе 65 лет с впервые диагностированной ММ. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы 2014 г. Симптомом-комплекс CRAB позволяет диагностировать симптоматическую миелому, нуждающуюся в начале терапии.

В представленном протоколе в качестве наиболее клинически значимых факторов неблагоприятного прогноза при ММ выделены: стадия по R-ISS II–III и/или плазмоклеточный лейкоз (количество плазматических клеток $>20\%$ в лейкоцитарной формуле или абсолютное количество плазматических клеток $>2 \times 10^9/\text{л}$).

Для ранней стратификации плана лечения больных моложе 65 лет учитываются следующие факторы: наличие или отсутствие факторов неблагоприятного прогноза ММ, наличие или отсутствие HLA-идентичного родственного донора.

Индукционный этап у всех пациентов включает проведение 4–6 курсов индукционной терапии. После 2 курсов проводится оценка эффективности лечения с целью своевременной коррекции индукционной терапии при недостаточном противоопухолевом эффекте.

На первом этапе для всех групп пациентов (со стандартным и неблагоприятным прогнозом заболевания) индукционная терапия включает проведение 2 курсов терапии, содержащих бортезомиб (ингибитор протеасом) по схеме CyBorD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон).

После 2 курсов индукционной терапии оценивается эффективность лечения согласно международным критериям. При достижении минимального или более глубокого ответа проводится еще 1–4 курса терапии по схеме CyBorD с последующей оценкой ответа на лечение. Если у больного ММ после первых 2 курсов индукционной терапии отсутствует минимальный ответ или определяется прогрессирование заболевания, принимается решение о смене схемы индукционной терапии и больной исключается из данного исследования (рис. 1).

При достижении частичной ремиссии и более глубокого ответа после индукционной терапии больной является кандидатом на трансплантацию. Если

после 4–6 курсов индукционной терапии на основе бортезомиба не достигнуто как минимум частичной ремиссии, больной переводится на альтернативные схемы лечения и исключается из данного протокола.

Трансплантационный этап сначала включает сбор стволовых клеток периферической крови (СКПК) с целевым количеством стволовых клеток (СК), достаточным для проведения 2 ТКМ. Мобилизация СКПК проводится высокими дозами циклофосфида (4 г/м^2) и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. При достижении частичной ремиссии или более глубокого ответа на этапе индукционной терапии возможно проведение мобилизации и сбора СКПК в интервале от 3 до 6 курсов индукции.

Далее больным со стандартным прогнозом заболевания проводится терапия высокими дозами мелфалана с последующей аутоТГСК. Через 1,5 и 3 мес после аутоТКМ проводится оценка ответа на лечение. Пациентам со стандартным прогнозом заболевания, не достигшим ОХЧР после первой аутоТКМ, показано проведение 2-й аутоТКМ в минимально короткие сроки (через 3–6 мес с момента первой ТКМ). При отсутствии СКПК на 2-ю ТКМ больному проводится поддерживающая терапия.

В группе больных с неблагоприятным прогнозом заболевания с самого начала лечения (независимо от глубины ответа на 1-ю ТКМ) рассматривается вопрос о проведении либо «двойной» аутоТКМ, либо ауто-аллоТКМ («тандема»).

Показанием для проведения аллоТКМ («тандемной»), как уже было отмечено выше, является неблагоприятный прогноз заболевания (R-ISS II–III и/или плазмоклеточный лейкоз). Вопрос о возможности и целесообразности проведения аллоТКМ при ММ может быть рассмотрен только при наличии HLA-идентичного родственного донора у молодых пациентов в возрасте до 55 лет без тяжелой сопутствующей патологии. АллоТКМ («тандем») включает 2 этапа: проведение терапии высокими дозами мелфалана с последующей аутоТГСК и затем через 3–6 мес проведение немиелоаблативного режима кондиционирования с трансплантацией аллогенных ГСК.

Для группы больных, которым планируется «двойная» аутоТКМ, оптимальные сроки между 1-й и 2-й аутологичными трансплантациями — 3 мес.

Поддерживающая терапия. Проведение поддерживающей терапии показано всем больным после аутоТКМ. В качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$ каждые 2 нед до прогрессирования или леналидомид в дозе $10–15 \text{ мг/сут}$ до прогрессирования или в течение 2 лет. Препараты для поддерживающей терапии следует выбирать в зависимости от чувствительности миеломных клеток к ним, а также в зависимости от степени токсичности на этапе индукционной терапии. Поддерживающая терапия бортезомибом назначается

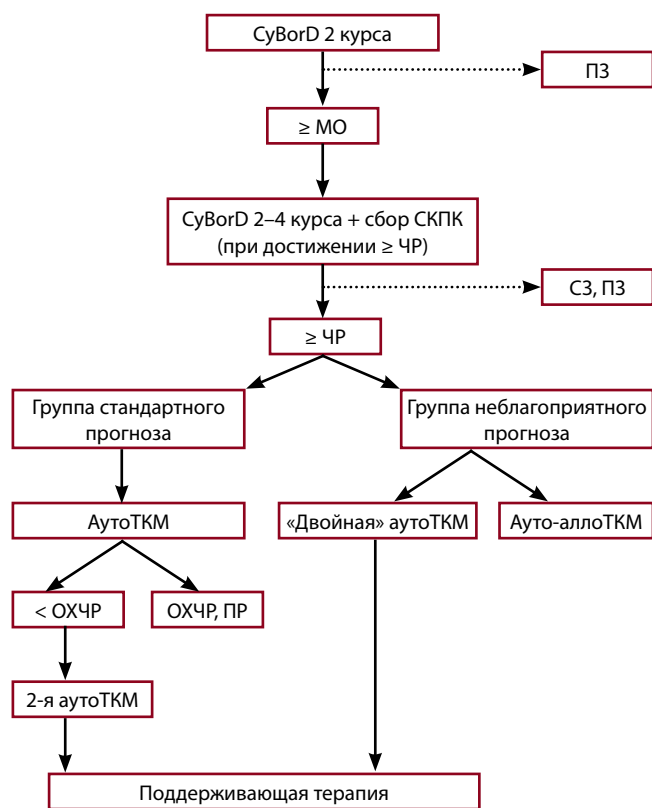


Рис. 1. Дизайн протокола «Оптимизация программы терапии первичных больных множественной миеломой, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»

пациентам, имеющим ответ на этот препарат на этапе индукционной терапии, но не достигшим ОХЧР после аутоТКМ. Пациентам, достигшим ОХЧР или более глубокого ответа после аутоТКМ, проводится поддерживающая терапия леналидомидом. Поддерживающую терапию следует начинать не раньше, чем через 3 мес после переливания ГСК и проведения контрольного обследования для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

Докладчик подчеркнул, что инициированная работа дает возможность как проведения всего диагностического и лечебного этапа в рамках одного лечебного учреждения (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), так и включения пациентов из других лечебных учреждений на этапах скрининга, индукции, сбора полипотентных стволовых клеток, HLA-типирования или дальнейшей ауто-аллоТКМ.

Вопросы возможностей лечения рецидивов ММ осветила заведующая отделением гематологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института И.Б. Лысенко (Россия). Докладчик продемонстрировала структуру ОВ пациентов, страдающих ММ, в эру новых агентов. Она подчеркнула, что, несмотря на улучшение выживаемости после внедрения новых препаратов, летальность в этой группе больных остается высокой. Представлены данные

исследования S.K. Kumar с соавторами, оценивающих показатели ОВ у больных ММ, получавших новые препараты (бортезомиб, леналидомид) в составе терапии 1-й линии. Медиана ОВ у пациентов, получающих минимум 1 новый препарат, не была достигнута по сравнению с 3,8 года у не получавших их в рамках терапии первой линии $p < 0,001$. В рамках многофакторного анализа было показано, что использование новых препаратов ассоциировалось с улучшением выживаемости.

Были охарактеризованы средства 1-го и следующего поколения терапии ММ.

Класс иммуномодуляторов: талидомид/леналидомид, помалидомид.

Класс ингибиторов протеасом: бортезомиб/карфилзомиб, маризомиб, иксазомиб.

Класс моноклональных антител: элотумумаб (SLAMF7), даратумумаб (CD38), исатуксимаб/пембролизумаб (PD-1).

Ингибиторы HDAC: панобиностат, вориностат, ромидеписин.

Другие низкомолекулярные ингибиторы: ибрутиниб.

Новые алкилирующие средства: бендамустин, мелфлуфен.

И.Б. Лысенко представила особенности фармакологических характеристик, результаты основных многоцентровых исследований.

Карфилзомиб — необратимый ингибитор конституциональной 26S протеасомы 2-го поколения. В докладе были изложены результаты крупного рандомизированного исследования III фазы сравнения эффективности комбинаций карфилзомиба с дексаметазоном (Kd) и бортезомиба с дексаметазоном (Vd) у 929 больных с рецидивами и рефрактерной ММ после 1–3-й линий терапии (ENDEAVOR). Медиана ВБП составила 18,7 мес при лечении карфилзомибом с дексаметазоном. Она была почти в 2 раза больше по сравнению с медианой ВБП при терапии бортезомибом с дексаметазоном (9,4 мес; $p < 0,0001$). Общая эффективность была значительно выше при лечении карфилзомибом и дексаметазоном (77 %), чем при использовании комбинации бортезомиба и дексаметазона (63 %; $p < 0,0001$). Частота ПР и строгих полных ремиссий (сПР) составила 13 % при лечении по схеме Kd и 6 % — в группе Vd, ОХЧР и более глубокий ответ достигнуты у 54 и 29 % больных соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе лечения карфилзомибом были анемия (15 %), гипертензия (9 %), тромбоцитопения (8 %). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе лечения бортезомибом частота периферической полинейропатии II степени и выше была значительно больше (32 %), чем в группе больных, получавших карфилзомиб (11 %). Согласно мнению исследователей, у больных с рецидивами и рефрактерной ММ комбинация карфилзомиба с дексаметазоном

превосходит режим Vd независимо от возраста, числа ранее проведенных линий терапии, предшествующей терапии бортезомибом.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE, представленном докладчиком в своем выступлении, проведена сравнительная оценка эффективности комбинаций карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном (KRd) и леналидомида с дексаметазоном (Rd).

Медиана ВБП составила 26,3 мес в группе больных, получавших карфилзомиб, и 17,6 мес в контрольной ($p = 0,001$). Частота ремиссий была значительно выше в группе больных, получавших карфилзомиб, по сравнению с контрольной (87,1 и 66,7 % соответственно; $p < 0,001$). Улучшение показателей ВБП отмечено и у больных с высоким цитогенетическим риском, получавших карфилзомиб. Медиана ВБП достигла почти 2 лет (23,1 мес), что больше медианы ВБП в контрольной группе на 9 мес (13,9 мес) ($p = 0,083$). В группу высокого риска входили больные с $t(4;14)$, $t(14;16)$ и с делецией 17p, выявляемой более чем в 60 % плазматических клеток костного мозга. Таким образом, лечение по схеме KRd улучшает результаты лечения больных ММ высокого риска, но не преодолевает полностью неблагоприятное влияние этих цитогенетических аномалий [22].

ПР достигались значительно чаще в группе карфилзомиба, чем в контрольной (31,8 и 9,3 % соответственно; $p < 0,001$).

Значение этого исследования заключается в том, что оно было первым, в котором показаны значительное преимущество и удовлетворительная переносимость комбинации ингибитора протеасом и иммуномодулирующего препарата при рецидивах ММ.

Иксазомиб — ингибитор протеасом для приема внутрь. Препарат является производным борной кислоты. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании TOURMALINE-MM1 сравнивалась эффективность комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном и комбинации, включающей плацебо, леналидомид и дексаметазон (контрольная группа), у 772 больных с р/р течением ММ после 1–3-й линий терапии. Большинство больных (69 %) ранее получали бортезомиб, только 12 % — леналидомид. При медиане наблюдения 14,7 мес ВБП была больше в группе иксазомиба по сравнению с контрольной, медианы ВБП составили 20,6 и 14,7 мес соответственно ($p = 0,01$). Общая эффективность лечения была выше в группе иксазомиба (78 %) по сравнению с группой плацебо (72 %; $p = 0,04$). Частота полных ремиссий и ОХЧР составила 48 и 39 % соответственно ($p = 0,01$). Полные ремиссии в группе иксазомиба достигнуты у 12 % больных, а в группе плацебо этот показатель составил 7 % ($p = 0,02$). Противоопухолевый ответ был более длительным в группе иксазомиба, чем в контрольной группе, медианы длительности сохранения ответа составили 20,5 и 15 мес

соответственно. При медиане наблюдения 23 мес медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, наблюдение продолжается.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, продемонстрировавший эффективность при ММ, рефрактерной к леналидомиду и бортезомибу. В крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 сравнивали эффективность комбинации помалидомида и дексаметазона в низкой дозе с только дексаметазоном в высокой дозе (монорежим). Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном была значительно выше (31 %), чем только дексаметазоном в высокой дозе (10 %) ($p < 0,0001$). Кроме того, отмечено улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с монотерапией дексаметазоном в высокой дозе. При медиане наблюдения 10 мес медиана ВБП составила 4 и 1,9 мес ($p < 0,0001$), ОВ — 12,7 и 8,1 мес соответственно ($p = 0,0285$). Как при применении леналидомида, наиболее частым проявлением токсичности является миелосупрессия. В исследовании MM-003 из гематологических нежелательных явлений III–IV степени нейтропения отмечена у 48 % больных, частота анемии составила 33 %, тромбоцитопении — 22 %. Фебрильная нейтропения наблюдалась сравнительно редко (9 %). Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями III–IV степени были инфекции (33 %) и пневмония (14 %). В отличие от леналидомида, доза помалидомида не зависит от функции почек. До выведения из организма помалидомид метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомида только 2 % неизмененного препарата выводится с мочой. У больных с почечной недостаточностью не требуется изменение дозы помалидомида, тем не менее лечение этой категории пациентов требует особого внимания.

Таким образом, в докладе были подняты вопросы необходимости принципиально новых подходов лечения больных ММ, рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам.

Завершая выступление, И.Б. Лысенко представила собственный успешный опыт применения помалидомида у 7 пациентов с р/р ММ, получивших терапию на базе Ростовского научно-исследовательского института.

Вопросы терапии ОМЛ осветила в своем докладе О.Ю. Баранова, ведущий научный сотрудник отделения ТКМ отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Свое сообщение докладчик посвятила роли ТГСК в лечении ОМЛ. Собственный опыт. Современные тенденции.

Острые миелоидные лейкозы являются наиболее частым показанием для проведения аллотКМ. Со времени первого сообщения об успешном проведении ТКМ в 1957 г. наблюдается устойчивая тенденция роста числа пациентов, получающих такое лечение.

Увеличение частоты выполнения аллоТКМ в последние годы обусловлено большей доступностью этого метода лечения, улучшением его результатов. Это стало возможным благодаря ряду факторов: во-первых, применению режимов кондиционирования сниженной интенсивности, что позволило увеличить верхнюю границу возрастного ценза до 75 лет и уменьшить число противопоказаний к выполнению трансплантации из-за сопутствующих заболеваний. Во-вторых, благодаря использованию альтернативных источников ГСК — стволовых клетках пуповинной крови или HLA-совместимых гаплоидентичных доноров. В настоящее время мы приблизились к ситуации, когда стало возможным почти у 95 % пациентов с ОМЛ найти подходящего донора. И это означает, что в каждом конкретном случае для принятия решения о том, выполнять ТКМ или нет, необходимо тщательно оценивать соотношение пользы и риска, связанное с заболеванием и с самой процедурой трансплантации.

В докладе О.Ю. Баранова подробно остановилась на проведенных в 2000 годах исследованиях 6 кооперативных групп по изучению роли аллоТКМ при ОМЛ в период 1-й полной ремиссии (ПР1). Рандомизация проводилась по наличию HLA-совместимого родственного донора. По результатам метаанализа этих исследований аллоТКМ продемонстрировала значительные преимущества в противолейкемическом эффекте, особенно в группах высокого и промежуточного цитогенетического риска, по сравнению с аутоТКМ и стандартными режимами химиотерапии. Вместе с тем в большинстве исследований различия по долгосрочной выживаемости были не столь выражены, что объяснялось высокой трансплантационной летальностью (Kanate A.S., Pasquini M.C., Hari P.N., Hamadani M. Allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia: Current state in 2013 and future directions. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6 (2):69–81).

На сегодняшний день молекулярно-цитогенетический профиль лейкоэмических клеток является основным независимым фактором прогноза при ОМЛ. Кроме того, в последнее десятилетие стало возможным стратифицировать варианты заболевания с нормальным кариотипом на группы риска в зависимости от наличия мутаций в генах *FLT3-ITD*, *CEPBA*, *NPM1*, *KIT*, реаранжировок генов *MLL*, *EVII*, что нашло свое отражение в молекулярно-цитогенетической прогностической системе, предложенной European LeukemiaNet в 2010 г. (Döhner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453–74).

В немецком исследовании AML96, включавшем около 1,5 тыс. пациентов с ОМЛ, получавших стандартную химиотерапию, был проведен анализ отдаленных результатов терапии в указанных группах молекулярно-цитогенетического риска. Различия в выживаемости

были очевидными. Учитывая эти результаты, можно сделать вывод о том, что предложенная ELN классификация, по-видимому, представляет собой наилучшую доступную прогностическую систему для пациентов с ОМЛ (Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C. et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 29:2758–65).

В 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации European LeukemiaNet по диагностике и лечению ОМЛ. Относительно групп молекулярно-цитогенетического риска основные изменения коснулись определения мутаций *FLT3-ITD*, что позволило более точно стратифицировать по группам риска случаи ОМЛ с нормальным кариотипом. Так, если раньше учитывался сам факт наличия этой мутации, то в настоящее время более точным прогностическим значением обладает показатель соотношения мутированных и немутированных аллелей. Соответственно выделены случаи с высоким и низким соотношением с границей 0,5. Кроме того, определены новые мутации генов неблагоприятного прогноза, например мутация гена *RUNX1*, за исключением случаев CBF-ОМЛ с t(8;21) (Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 26;129(4):424–47).

Необходимо отметить, что генетические изменения позволяют лишь на 2/3 прогнозировать течение заболевания. Это подчеркивает необходимость идентифицировать другие прогностические факторы, связанные с характеристиками лейкоза, самого пациента, а также фокусироваться на событиях после лечения, в частности на присутствии минимальной остаточной болезни (МОБ).

Докладчик еще раз подчеркнула, что решение об оптимальной постремиссионной терапии для пациентов с ОМЛ не может быть основано только на прогностических системах, таких как группы молекулярно-цитогенетического риска ELN. Оценка прогноза заболевания с определением показаний к ТКМ требует комплексной оценки факторов риска.

Основная цель противоопухолевой терапии заключается в эрадикации остаточного лейкоэмического клона. Оценка МОБ для выбора постремиссионной терапии предусмотрена во всех современных протоколах лечения острых лимфобластных лейкозов. При ОМЛ персистенция МОБ рассматривается как один из факторов неблагоприятного прогноза, но не выбора показаний к трансплантации.

На исход трансплантации влияет целый ряд факторов. Но, обращаясь прежде всего к гематологической аудитории, О.Ю. Баранова выделила те из них, на которые можно подействовать еще до трансплантации, тем самым улучшив ее исход. Мы не можем, например, изменить возраст, генетические характеристики

лейкоза. Но можно выполнить трансплантацию в ранней фазе заболевания, т. е. в 1-й ремиссии, сократить интервал от начала лечения до ее проведения. По данным международного регистра трансплантаций костного мозга (CIBMTR), успех трансплантации зависит от сроков ее выполнения. Так, в большой группе больных 5-летней ОВ различалась более чем в 2 раза среди пациентов, которым родственная совместимая аллоТКМ была проведена уже в ПР1, по сравнению с продвинутыми фазами заболевания (The BMT Data Book, 3rd edition). Таким образом, проведение трансплантации в ПР1 дает максимально хорошие результаты.

Решение о проведении аллоТКМ зависит от оценки соотношения риска и пользы. Алло-ТКМ обычно рекомендуется в тех случаях, когда частота рецидивов без процедуры составляет >35–40 %. Чем выше ожидаемый риск рецидива, тем более высокий риск трансплантационной летальности допустим. Трансплантация должна быть выполнена в кратчайшие сроки после достижения ПР, особенно в группе высокого риска. В группе низкого риска отдаленные результаты стандартной химиотерапии и ТКМ сопоставимы, поэтому показания к трансплантации в этой группе больных в настоящее время не включены в официальные рекомендации. Вместе с тем противолейкозный эффект трансплантации выше, например, в группе больных с нормальным кариотипом и мутациями гена *CEBPA*. Поэтому аллоТКМ (родственная совместимой или аутоТКМ) не должна быть исключена из потенциальных лечебных опций для этой группы, а показания необходимо определять в каждом конкретном случае в совокупности с другими факторами.

Группы промежуточного и высокого риска ОМЛ являются безусловным показанием к ТКМ. В промежуточной группе — проведение HLA-совместимой аллоТКМ или аутоТКМ при достижении МОБ негативного статуса. В группе высокого риска — аллоТКМ как от родственного совместимого, так и от альтернативных доноров.

Указанные положения нашли отражение в современных европейских рекомендациях по выполнению ТГСК при гематологических заболеваниях (Sureda A., Bader P., Cesaro S., Dreger P. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50(8):1037–56).

В продолжение своего выступления О.Ю. Баранова доложила собственные данные стартовавшей в 2003 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина программы терапии ОМЛ у пациентов в возрасте до 60 лет (Баранова О.Ю., Антипова А.С., Захаров О.Д. и др. Острые миелоидные лейкозы: 10 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2015;8(3):287–301). Несмотря на то, что всем пациентам в дебюте проводилось цитогенетическое исследование, постремиссионная терапия была уни-

фицированной. Учитывался лишь 1 фактор — факт получения ремиссии уже после 1-го курса терапии. В группе пациентов, у которых ремиссия достигалась после 1-го курса индукции, на этапе консолидации проводились 2 курса с использованием интенсифицированных доз цитарабина (3 г/м², 6 введений) и идарубицина (схема HAI) и 4–6 курсов противорецидивной терапии в режиме «1 + 5». При отсутствии ремиссии после 1-го курса проводился 2-й индукционный курс в режиме НАМ на этапе консолидации с последующей противорецидивной терапией. Проведение HLA-типирования и аллоТКМ были вспомогательными опциями, которые выполнялись на усмотрение врача и с учетом выбора самого пациента.

За 13-летний период (с мая 2003 г.) в рамках этого протокола лечение по программе было проведено 101 пациенту в возрасте до 60 лет. Медиана возраста больных составила 35 лет. Вторичные ОМЛ и ОМЛ с предшествующим МДС составили 14 %. ПР достигнуты у 77 % больных, резистентность составила 19 %, показатель ранней летальности — 5 %. В общей группе больных показатель 5-летней ОВ составил 41 %, 5-летней безрецидивной выживаемости — 48 %. При расчете выживаемости пациенты, которым была проведена алло- или аутоТКМ были цензурированы на дату ее выполнения. В однофакторном анализе отдаленная выживаемость статистически значимо зависела от числа курсов, необходимых для достижения ПР, а также от цитогенетического профиля заболевания. В рамках протокола трансплантация (аллоТКМ и аутоТКМ) была выполнена 23 % пациентов: в ПР1—7 больным, преимущественно тем, у кого ПР была достигнута после 2-го курса (ПР2) индукционной терапии; в ПР2 или вне ремиссии — 10 больным. Показатели 5-летней ОВ в 2 указанных группах пациентов составили 71 и 37 % соответственно ($p = 0,06$). Таким образом, прослеживается отчетливая тенденция к лучшей выживаемости среди пациентов, которым ТКМ была выполнена в ранней фазе заболевания.

По ходу доклада были представлены основные положения нового протокола «ОМЛ-2016». С учетом современных тенденций и полученных собственных результатов с 2016 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было инициировано новое исследование среди больных ОМЛ моложе 60 лет. В протоколе предусмотрена стратификация больных по группам риска на этапе консолидации. Стратификация по группам риска осуществлялась в зависимости от следующих факторов: числа лейкоцитов в дебюте, молекулярно-цитогенетических характеристик, характера заболевания (*de novo*/вт-ОМЛ), числа бластных клеток на 14–21-й дни 1-го курса индукции. В дебюте всем больным предусмотрено выполнение цитогенетического и молекулярного исследований. Панель молекулярных маркеров включает детекцию мутаций генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *TP53*, *RUNX1*. При наличии сиблингов HLA-типирование должно

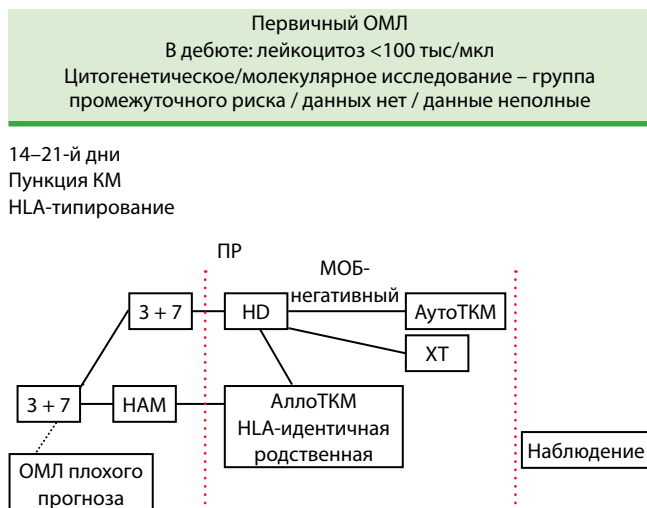


Рис. 2. Первичный ОМЛ. В дебюте: лейкоцитоз <100 тыс/мкл. Цитогенетическое/молекулярное исследование: группа промежуточного риска/данных нет/данные неполные

проводиться уже в ранние сроки, до начала индукционной химиотерапии. В группе высокого риска предусмотрен ранний поиск альтернативного, в том числе HLA-гаплоидентичного донора.

В промежуточной группе риска предусмотрено проведение курса индукции в режиме 3 + 7. При выраженной циторедукции (при числе бластных клеток <5 %) предусмотрено проведение курса консолидации НАМ или 3 + 7 (с учетом возможностей центра участника). В дальнейшем у нескольких курсов интенсифицированной консолидации HiDAC предусмотрены 3 опции: продолжение химиотерапии, проведение аутоТКМ при достижении МОБ-негативного статуса или аллоТКМ от родственного совместимого сиблинга (рис. 2).

В группе высокого риска предусмотрены ранняя интенсифицированная консолидация по схеме НАМ и как можно более раннее проведение аллоТКМ от HLA-совместимого родственного или другого альтернативного донора (рис. 3).

В период с марта 2016 г. по настоящее время в исследование были включены 14 пациентов. Возраст больных варьировал от 23 до 57 лет (медиана 39,5 года), соотношение мужчин и женщин: 6/8. Группу высокого риска составили 10 пациентов, промежуточного – 3, благоприятного – 1. В ПР1 в группе промежуточного/высокого риска ТКМ выполнены у 54 % пациентов (аллоТКМ/аутоТКМ = 7/13). Процедура проводилась в 2 центрах: отделение трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина (руководитель К.Н. Мелкова)(1 родственная идентичная, 2 родственные гаплоидентичные, 1 аутоТКМ) и НИИ ДОГТ

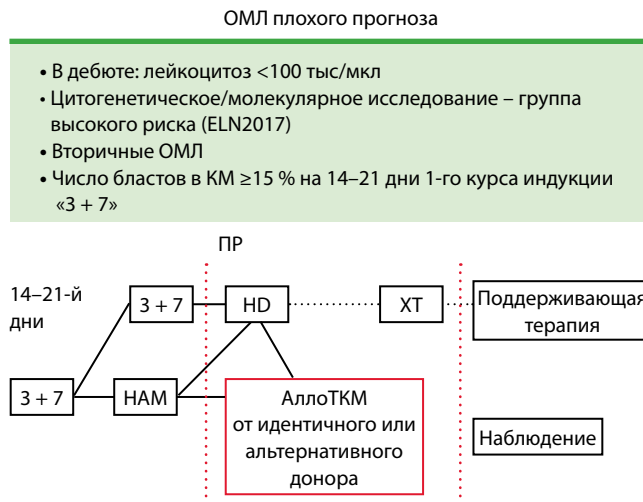


Рис. 3. ОМЛ плохого прогноза

Результаты пилотного исследования

Группа высокого риска	Группа промежуточного риска
n = 10	n = 3
ТКМ – 6 пациентов Рецидив – 1 до ТКМ (7 мес) Живы в ПР – 4 (7,5 – 7,5 мес) Смерть вне рецидива – 1	АутоТКМ – 1 пациент Жив в ПР (16 мес)
Без ТКМ – 4 пациента Рецидив – 2 (4 и 6 мес) Живы в ПР – 2 (13 и 18 мес)	Без ТКМ – 2 пациента Рецидив – 1 (10 мес) Жив в ПР – 1 (13 мес)

им. Р.М. Горбачевой (2 родственные HLA-идентичные, 1 неродственная идентичная).

Результаты пилотного исследования оказались обнадеживающими: среди пациентов из группы высокого риска рецидивы заболевания выявлены у 16 % пациентов, которым была проведена аллоТКМ, и у 50 % больных, получавших стандартную химиотерапию. Однако с учетом малой выборки больных и небольших сроков наблюдения данные результаты являются предварительными и требуют дальнейшего исследования (см. таблицу).

Подводя итоги и закрывая большую гематологическую сессию, председатели подчеркнули важность обмена опытом и диалога по основным аспектам активно развивающейся онкологической науки.

Материал подготовила **А.А. Семенова**,
с.н.с. отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением 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, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными 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 подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу j.roumiantseva@mail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.