

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

ONCOGEMATOLOGY

*Лечение пациентов
с множественной
миеломой*

*Проблемы инфекций
в онкогематологии*

*Тромбозы
глубоких вен у детей
с заболеваниями
крови*



ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1

2019

Том 14 /
Volume 14

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

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

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

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., и.о. заведующего отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 (трансплантация костного мозга) отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
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. 2019. Том 14.
№ 1. 1–84
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167
Отпечатано в типографии
ООО ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

1
TOM 14
'19

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 трансплантации Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечнина 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 зрительного нерва ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)

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

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, 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 ВО «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 leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the

Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

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

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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, Acting Head of the Intensive Care Unit № 3 (Bone Marrow Transplantation) of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department 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

Managing Editor **N.V. Zhukova**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

Subscription & Distribution Service

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

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2019.
Volume 14. No. 1. 1-84
© PH "ABV-Press", 2019

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

<http://oncohematology.abvpress.ru>

1 Vol. 14
'19

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Krivolapov Yury A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomic-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)

Mendeleva 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, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 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

<i>И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева</i> Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду	8
<i>К.А. Белоусов, Т.А. Митина, Ю.Ю. Чуксина, А.К. Голенков, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, С.Г. Захаров, Е.Ф. Клинушкина, А.Н. Митин</i> Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.	14
<i>П.А. Жарков, Д.С. Морозова, Д.А. Гобадзе, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова, Л.И. Жарикова, А.В. Пишонкин, Г.А. Новичкова</i> Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови	20

ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

<i>А.Г. Коробова, С.А. Хрульнова, К.С. Тандилова, А.А. Новикова, Г.А. Клясова</i> Молекулярно-генетические характеристики <i>Escherichia coli</i> с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенных от больных гемобластозами при цитостатической терапии	31
<i>Ю.В. Диникина, О.В. Шадривова, М.Б. Белогурова, Ю.Э. Мелехина, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, Э.Г. Бойченко, С.А. Кулева, А.С. Колбин, Н.Н. Климко</i> Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных	40
<i>И.С. Крысанов, Н.Н. Климко, В.Ю. Ермакова, В.С. Крысанова</i> Сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома	49

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

<i>А.А. Фильченков</i> Адипоциты костного мозга при множественной миеломе	60
<i>Д.С. Романюк, А.А. Хмелевская, М.Ю. Дроков, Н.Н. Попова, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, Г.А. Ефимов, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко</i> Влияние полиморфизма гена <i>CTLA4</i> на вероятность развития рецидива у больных острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	76

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 83

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT, SUPPORTIVE CARE*I.G. Rekhina, L.P. Mendeleeva***Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide. 8***K.A. Belousov, T.A. Mitina, Yu. Yu. Chuksina, A.K. Golenkov, E.V. Kataeva, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, S.G. Zakharov, E.F. Klinushkina, A.N. Mitin***Efficiency of lenalidomide, bortezomib and prednisone (RVP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma 14***P.A. Zharkov, D.S. Morozova, D.A. Gobadze, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova, L.I. Zharikova, A.V. Pshonkin, G.A. Novichkova***Deep veins thrombosis in children with blood diseases 20****INFECTION PROBLEMS IN ONCOHEMATOLOGY***A.G. Korobova, S.A. Khrulnova, K.S. Tandilova, A.A. Novikova, G.A. Klyasova***Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* collected from patients with hematological malignancies during chemotherapy cycles 31***Yu.V. Dinikina, O.V. Shadrivova, M.B. Belogurova, Yu.E. Melekhina, S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova, E.G. Boychenko, S.A. Kuleva, A.S. Kolbin, N.N. Klimko***Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis 40***I.S. Krysanov, N.N. Klimko, V.Yu. Ermakova, V.S. Krysanova***Comparative clinical and economic analysis of posaconazol (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. 49****CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE***A.A. Philchenkov***Bone marrow adipocytes and multiple myeloma 60***D.S. Romaniuk, A.A. Khmelevskaya, M. Yu. Drovkov, N.N. Popova, V.A. Vasilieva, L.A. Kuzmina, G.A. Efimov, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko***Effect of *CTLA4* gene polymorphism on relapse probability among patients with acute leukemias after allogenic hematopoietic stem cells transplantation. 76****INFORMATION FOR AUTHORS 83**

Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду

И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Ирина Германовна Рехтина rekhtina.i@blood.ru

В настоящее время существенно расширились возможности в лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы ввиду появления новых препаратов таргетного действия, одним из которых является помалидомид. Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, позволяющий преодолеть двойную рефрактерность (к леналидомиду и бортезомибу). Эффективность и безопасность помалидомидсодержащих программ с низкими дозами дексаметазона подтверждены в исследованиях MM-003 и STRATUS. В обзоре представлены данные о возможности повышения эффективности лечения при комбинации помалидомидсодержащих программ с другими противоопухолевыми препаратами у больных рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, которые ранее получили 4–5 линий терапии. Показано, что триплеты на основе помалидомидсодержащих программ и дексаметазона в сочетании с циклофосфамидом, бендамустинном, даратумумабом, карфилзомибом, элотузумабом высокоэффективны у пациентов с двойной рефрактерностью. Комбинация помалидомидсодержащих программ с ингибиторами протеасом является перспективным подходом при отсутствии рефрактерности к бортезомибу.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, двойная рефрактерность

Для цитирования: Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду. Онкогематология 2019;14(1):8–13.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-8-13

Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide

I. G. Rekhtina, L. P. Mendeleeva

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

Currently, there has been a marked increase in the number of opportunities for relapsed and refractory multiple myeloma treatment due to emergence of new target drugs. These include pomalidomide, a 3rd generation immunomodulator capable of treating double refractory multiple myeloma (to lenalidomide and bortezomib). Efficacy and safety of pomalidomide combined with low doses of dexamethasone have been established in MM-003 and STRATUS trials. The summary presents the data on opportunities to further enhance the efficacy of pomalidomide combined with other antitumor drugs in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who previously received 4–5 lines of therapy. It has been shown that triplets based on pomalidomide and dexamethasone combined with cyclophosphamide, bendamustine, daratumumab, carfilzomib, elotuzumab are highly effective in double refractory multiple myeloma patients. A combination of pomalidomide with proteasome inhibitors is a promising treatment provided that there is no refractoriness to bortezomib.

Key words: multiple myeloma, pomalidomide, double refractory

For citation: Rekhtina I. G., Mendeleeva L. P. Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide. Oncohematology = Oncohematology 2019;14(1):8–13.

Введение

В последние годы существенно расширились возможности в лечении множественной миеломы (ММ), что связано с появлением новых препаратов таргетного действия. В результате комбинированной противоопухолевой терапии в сочетании с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови стало возможным достижение глубоких, в том числе молекулярных, ремиссий. Тем не менее прогноз

при ММ остается неблагоприятным ввиду невозможности на современном этапе эрадикации опухолевого клона и неизбежности развития рецидивов. В процессе заболевания формируется рефрактерность к лекарственным препаратам, нарастает кумулятивная токсичность, ухудшается соматический статус пациента. Современная стратегия улучшения лечения ММ заключается в интенсификации терапии на ранних этапах, а также в создании новых препаратов и комбинаций

для лечения рецидивов. Одним из эффективных препаратов для терапии рефрактерной/рецидивирующей ММ (РРММ) является помалидомид.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения с большей противоопухолевой активностью по сравнению с талидомидом и леналидомидом. В 2015 г. помалидомид был зарегистрирован для клинического применения в России. Препарат показан пациентам с РРММ, которые получили не менее 2 линий лечения, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания непосредственно во время последнего курса терапии либо в пределах 60 дней после ее окончания.

В России в качестве 1-й линии терапии впервые диагностированной ММ приняты бортезомибсодержащие программы. При позднем рецидиве возможно повторение терапии. В случае раннего рецидива, токсичности или недостаточной эффективности показан переход на 2-ю линию — леналидомидсодержащие протоколы. При последующем рецидиве и развитии рефрактерности к леналидомиду необходима смена терапии [1]. Таким образом, применительно к России следующую линию терапии начинают, как правило, при рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду. В связи с этим возникает вопрос об эффективности помалидомидсодержащих программ при двойной рефрактерности. Целесообразно ли назначение помалидомида в подобных ситуациях, т. е. возможно ли преодолеть рефрактерность к леналидомиду, назначив препарат со сходным механизмом действия?

1. Эффективность помалидомидсодержащих программ при двойной рефрактерности

Эффективность помалидомида подтверждена результатами 2 крупных рандомизированных многоцентровых исследований ММ-003 и STRATUS, в которые были включены 940 пациентов с РРММ, рефрактерных к леналидомиду, из них у 772 больных отмечалась двойная рефрактерность (к леналидомиду и бортезомибу). После терапии помалидомидом с низкими дозами дексаметазона (Pd) у 30–32 % пациентов был достигнут гематологический ответ (ГО). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,9 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,7 мес. Терапия была одинаково эффективна при стандартном и высоком цитогенетических рисках. Следует отметить, что в эти исследования вошли предлеченные больные РРММ, которым проводилось в среднем 5 линий терапии [2, 3].

Вывод. В исследованиях ММ-003 и STRATUS на большом числе пациентов было отчетливо показано, что помалидомид преодолевает рефрактерность к леналидомиду в 30 % случаев.

По данным национального, наблюдательного, неинтервенционного исследования MIROIR, в котором изучали эффективность и переносимость комбинации Pd в реальной клинической практике во Франции,

медиана ВБП составила 6,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,7–7,0), 6-месячная ВБП — 51,1 % (95 % ДИ 48,4–53,5), медиана времени до следующей линии терапии — 10,2 мес (95 % ДИ 9,5–11,0), медиана ОВ — 23,7 мес (95 % ДИ 22,1 — не достигнуто). При этом медиана ВБП оставалась неизменной вне зависимости от того, получали ли пациенты леналидомид или другое лечение непосредственно перед назначением помалидомида [4].

По результатам исследования II фазы по применению комбинации Pd у пациентов с РРММ и почечной недостаточностью были подтверждены безопасность и эффективность помалидомида при умеренной (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин) и тяжелой (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) почечной недостаточности. ГО был достигнут соответственно у 39,4 и 32,4 % больных, медиана длительности ответа составила 14,7 мес. У пациентов на гемодиализе ГО отмечался в 14,3 % случаев, медиана длительности ответа — 4,7 мес. Таким образом, помалидомид эффективен при любой степени почечной недостаточности, имеет приемлемый профиль безопасности и может назначаться в полной дозе [5].

Следующей задачей стал поиск эффективных трехкомпонентных комбинаций. Проведены исследования по изучению эффективности и безопасности комбинации Pd с алкилирующими препаратами, моноклональными антителами к CD38, ингибиторами протеасом. Непременными условиями включения в протокол всех исследований были рефрактерность к леналидомиду и предшествующая терапия бортезомибом.

Эффективность триплетов на основе помалидомида в лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы

1. Циклофосфамид + помалидомид + дексаметазон

В рандомизированное исследование были включены 70 пациентов, рефрактерных к леналидомиду (у 71 % больных отмечалась двойная рефрактерность), которым ранее провели в среднем 4 линии терапии. Больные были рандомизированы на 2 группы: 36 пациентам проводили терапию Pd, 34 больным — Pd с циклофосфамидом. Циклофосфамид назначали в дозе 400 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни терапии 28-дневного цикла, Pd — по стандартной схеме. При добавлении циклофосфамида частота ГО увеличилась до 65 %, медиана ВБП — до 9,5 мес, медиана ОВ не была достигнута на протяжении 16,8 мес. Число и выраженность нежелательных побочных эффектов статистически значимо не различались между группами [6].

Вывод. Добавление циклофосфамида к терапии Pd существенно повысило ее эффективность, увеличив частоту ГО до 65 % и ВБП до 9,5 мес без повышения токсичности. В настоящее время это наиболее часто используемый режим на основе помалидомида.

2. Бендамустин + помалидомид + дексаметазон

В одноцентровое исследование I/II фазы были включены 38 пациентов. Доза помалидомида повышалась ступенчато до максимально переносимой. В конечном итоге протокол включал бендамустин в дозе 120 мг/м² в 1-й день каждого цикла, помалидомид 3 мг в течение 21 дня, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю. Общий ГО составил 61 %, в том числе у 16 % пациентов отмечались полная ремиссия (ПР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР). Медиана ВПБ составила 9,6 мес, медиана ОВ – 21,3 мес. Терапия была одинаково эффективна у пациентов с различным цитогенетическим профилем [7].

Вывод. Из-за более высокой токсичности, связанной с дополнительным назначением бендамустина, доза помалидомида была снижена до 3 мг. При непрямом сравнении эффективность терапии Pd с бендамустином сопоставима с таковой Pd с циклофосфамидом.

3. Карфилзомиб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое нерандомизированное исследование I фазы вошли 32 пациента, у 30 из них отмечалась двойная рефрактерность. Медиана числа линий предшествующей терапии – 6. ГО достигнут у 50 % больных (ОХЧР – у 16 %), медиана ВБП составила 7,2 мес, медиана ОВ – 20,6 мес. Эффективность терапии не различалась при различном цитогенетическом профиле пациентов [8].

В другое исследование, в котором применяли эту же комбинацию препаратов, были включены 47 пациентов (у 21 больного отмечалась двойная рефрактерность). Однако число линий предшествующей терапии было меньше – 1–3, и карфилзомиб вводили 1 раз в неделю в дозе 27 мг/м². Общий ГО был достигнут у 62 % больных (при двойной рефрактерности – у 71 %), частота ПР и ОХЧР составила 23 %, медиана ВБП – 9,8 мес у всех больных и не отличалась от таковой у пациентов с двойной рефрактерностью (10,3 мес). В этом исследовании были получены различия в частоте ГО у пациентов со стандартным и высоким цитогенетическим риском (соответственно 80 и 40 %; $p = 0,04$). Однако ВБП и ОВ были сопоставимы [9].

Вывод. Комбинация карфилзомиба с Pd – эффективный режим терапии у пациентов с РРММ, в том числе с двойной рефрактерностью, позволяющий достигнуть ГО у 50–62 % пациентов с медианой ВБП 7,2–9,8 мес.

4. Элотузумаб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое рандомизированное исследование II фазы были включены 117 пациентов, из которых у 68 % (из группы с элотузумабом) и у 72 % (из контрольной группы) отмечалась двойная рефрактерность. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 3. Показано, что в группе с элотузумабом больше частота ГО (53 %) и выше ВБП (12 мес) по сравнению с контрольной группой. Дан-

ные по ОВ еще оценивать рано, но наблюдается тенденция к увеличению ОВ в группе с элотузумабом [10].

При оценке результатов лечения пациентов с множественной лекарственной рефрактерностью возникает вопрос о максимальных возможностях терапии на сегодняшний день. В связи с этим интересны результаты исследования об одновременном применении 2 эффективных таргетных препаратов с различным механизмом действия – помалидомида и даратумумаба.

5. Даратумумаб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое нерандомизированное исследование Ib фазы были включены 103 пациента, у 89 % из них отмечалась рефрактерность к леналидомиду (у 71 % – двойная рефрактерность). Медиана числа линий терапии составила 4. Общий ГО был достигнут у 60 % пациентов, в том числе ПР и ОХЧР – у 42 %. У 29 % пациентов с ПР подтверждено отсутствие минимальной остаточной болезни при анализе 10⁵ миелокариоцитов. Медиана ВБП составила 8,8 мес, медиана ОВ – 17,5 мес. Важно отметить, что у больных с ГО медиана продолжительности ответа не была достигнута, ВБП в течение 12 мес составила 68 % [11].

С учетом столь впечатляющих результатов в настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности Pd с триплетом Pd + изатуксимаб (моноклональное антитело к CD38) [12].

Вывод. Комбинация даратумумаба и Pd в настоящее время является высокоэффективным подходом к терапии РРММ при рефрактерности к леналидомиду, а также при двойной рефрактерности и позволяет получить ГО у 60 % больных РРММ, в том числе глубокий ГО – у 42 %, и показывает возможность достижения отрицательного статуса минимальной остаточной болезни у предлеченных пациентов.

Суммарные данные по эффективности терапии по помалидомидсодержащим программам у пациентов, рефрактерных к леналидомиду, представлены в таблице.

В анализируемые выше исследования были включены сильно предлеченные пациенты, получившие в среднем 4–5 линий терапии, у большей части больных отмечалась двойная рефрактерность. Добавление к терапии Pd циклофосфамида, бендамустина, даратумумаба или карфилзомиба существенно повысило частоту ГО, увеличило ВБП и ОВ.

II. Эффективность помалидомидсодержащих программ при рефрактерности к леналидомиду, но не к бортезомибу

В исследовании FIRST была доказана высокая эффективность терапии леналидомидом с низкими дозами дексаметазона в лечении впервые диагностированной ММ (1-я линия терапии) [13]. Подобный подход рекомендован для пациентов, которые не являются кандидатами для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [14, 15]. В 2016 г. программа «леналидомид с дексаметазоном» в качестве

Эффективность помалидомидсодержащих программ при рефрактерности к леналидомиду и двойной рефрактерности
The efficacy of pomalidomide therapy in lenalidomide refractory and double refractory patients

Исследование Study	Число больных с рефрактерностью к леналидомиду/двойной рефрактерностью The number of lenalidomide refractory/double refractory patients	Режим Therapy	Общий ответ, % General response, %	ПР + ОХЧР, % CR+ VGPR, %	Медиана выживаемости без прогресси- рования, мес Median of progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months
MM-003 [2]	286/225	Pd vs Dex	30 vs 9	Нет данных No data	3,9 vs 1,9	12,7 vs 8
STRATUS [3]	654/547	Pd	32,1	8	4,6	11,9
R. Baz et al. [6]	70/52	CyPd vs Pd	65 vs 39	14 vs 12	9,5 vs 4,4	Не достигнута (в течение 17 мес) vs 16,8 Not achieved (within 17 months) vs 16.8
D. Sivaraj et al. [7]	38	BenPd	61	16	9,6	21,3
J. Shah et al. [8]	32/30	KPd	50	16	7,2	20,6
S. Bringhen et al. [9]	47/21	KPd	62	23	9,8	67 % – 1 год 67 % – 1 year
M.A. Dimopoulos et al. [10]	102/82	EloPd vs Pd	53 vs 26	12 vs 5	10,3 vs 4,7	В течение 9,1 мес 40 % vs 20 % Within 9.1 months 40 % vs 20 %
A. Chari et al. [11]	88/78	DaraPd	60	42	8,8	17,5

Примечание. ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; Pd – помалидомид и дексаметазон (низкие дозы), Dex – дексаметазон (высокие дозы); Cy – циклофосфамид; Ben – бендамустин; K – карфилзомиб; Elo – элотузумаб; Dara – даратумумаб.

Note. CR – complete response; VGPR – very good partial response; Pd – pomalidomide and dexamethasone (low doses), Dex – dexamethasone (high doses); Cy – cyclophosphamide; Ben – bendamustine; K – carfilzomib; Elo – elotuzumab; Dara – daratumumab.

терапии 1-й линии была зарегистрирована в России. Согласно принятым рекомендациям по лечению ММ пациентам, которым в 1-й линии проводилась терапия иммуномодуляторами, при прогрессии/рецидиве показаны ингибиторы протеасом [14]. В связи этим закономерен вопрос о целесообразности добавления помалидомида к терапии бортезомибом и дексаметазоном при рефрактерности к леналидомиду.

Опубликованные результаты комбинированной терапии помалидомидом с ингибиторами протеасом относятся к исследованиям I/II фазы, в которые были включены пациенты с рефрактерностью лишь к леналидомиду, получившие в среднем 2 линии терапии.

6. Бортезомиб + помалидомид + дексаметазон

В исследование I/II фазы были включены 50 пациентов, рефрактерных к леналидомиду и получивших в среднем 2 линии терапии (бортезомиб и леналидомид). Проводилась ступенчатая эскалация доз бортезомиба до стандартных (1,3 мг/м²) с введением 1 раз в неделю. Общий ГО составил 86 %, ПР и ОХЧР – 50 %. Медиана ВБП составила 13,7 мес, медиана ОВ

не достигнута в течение 42 мес. Отмечена хорошая переносимость терапии [16].

7. Иксазомиб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое исследование I/II фазы вошли 32 пациента. Пациенты получили в среднем 2 линии терапии, все были рефрактерны к леналидомиду (но не к бортезомибу). Ступенчато определялась максимально переносимая доза каждого препарата. Терапию в полных дозах получили 25 больных. ГО был достигнут у 68 % пациентов, ВБП составила 8,6 мес, ОВ в течение 1 года – 82 % [17].

Вывод. Комбинация Pd с иксазомибом не требует снижения доз препаратов, характеризуется приемлемой частотой и выраженностью нежелательных побочных эффектов.

Отсутствие рефрактерности к бортезомибу – непременное условие для комбинированной терапии с использованием помалидомида и ингибиторов протеасом, показавшей высокую эффективность. Частота ГО при повторной терапии только бортезомибом и дексаметазоном (re-treatment) при рецидиве ММ

также высока и составляет 52–66 % [18]. Для доказательства преимущества схемы помалидомида + бортезомиб + дексаметазон в настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование III фазы (MM-007; OPTIMISM) [19]. В это исследование включены 559 пациентов, которые получили не менее 2 курсов терапии леналидомидом, 71 % больных были к нему рефрактерны. Число линий терапии составило 1–3. Пациенты, рефрактерные к бортезомибу, в последней линии терапии были исключены из этого исследования. Предварительные результаты оказались очень оптимистичными. Частота общего ГО на терапию Pd с бортезомибом составила 82,2 % (ПР и ОХЧР – 52,7 %). Эффективность терапии только бортезомибом и дексаметазоном была существенно ниже (частота ГО – 50 %, ПР и ОХЧР – 18,3 %). Доказано увеличение ВБП при использовании терапии с помалидомидом – соответственно 11,2 и 7,1 мес ($p < 0,0001$). Таким образом, в этом исследовании доказан вклад помалидомида в улучшение результатов лечения.

Вывод. В настоящий момент OPTIMISM является единственным исследованием III фазы по изучению трехкомпонентной схемы терапии, показавшим существенное увеличение ВБП у пациентов с РРММ, ранее получавших лечение леналидомидом, у 70 % из которых развилась рефрактерность к леналидомиду.

Комбинации помалидомида и ингибиторов протеасом целесообразно назначать при отсутствии рефрактерности к последним. Вне зависимости от наличия или отсутствия рефрактерности к леналидомиду добавление бортезомиба к помалидомиду и дексаметазону существенно увеличивает частоту ГО и длительность ВБП.

Заключение

Таким образом, результаты всех исследований подтвердили высокую эффективность комбинаций на основе помалидомида в лечении РРММ, в том числе у пациентов, рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу. Доказано:

- триплеты на основе помалидомида позволяют получить ГО у 50–80 % предлеченных пациентов с РРММ;
- помалидомид эффективен у пациентов со стандартным и высоким цитогенетическим риском;
- помалидомид не требует коррекции дозы в зависимости от функции почек;
- использование комбинаций на основе помалидомида позволяет увеличить ВБП и ОВ у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду;
- добавление бортезомиба к помалидомиду и дексаметазону повышает эффективность терапии вне зависимости от наличия рефрактерности к леналидомиду.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред.: И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. 355 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. 355 p. (In Russ.)].
2. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.
3. Dimopoulos M., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(4):497–503. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872. PMID: 27226434.
4. Hulin C., Margaret M., Sophie G. et al. A National, multicenter, non-interventional study of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from the MIROIR study. *Blood* 2018;132(Suppl. 1):3238. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111892.
5. Dimopoulos M., Weisel K., van de Donk N. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2035–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1742. PMID: 29394124.
6. Baz R., Thomas G.M., Lin H.Y. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127(21):2561–8. DOI: 10.1182/blood-2015-11-682518. PMID: 26932802.
7. Sivaraj D., Green M., Kang Y. et al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8(8):71. DOI: 10.1038/s41408-018-0104-5. PMID: 30065277.
8. Shah J., Stadtmayer E., Abonour R. et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126(20):2284–90. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643320. PMID: 26384354.
9. Bringhen S., Mina R., Cafro A.M. et al. Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. *Leukemia* 2018;32(8):1803–7. DOI: 10.1038/s41375-018-0024-1. PMID: 29479061.
10. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762. PMID: 30403938.
11. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(8):974–81. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246. PMID: 28637662.
12. Richardson P.G., Attal M., Campana F. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol* 2018;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fon-2017-0616. PMID: 29268619.
13. Facon T., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Final analysis of survival outcomes

- in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131(3):301–10.
DOI: 10.1182/blood-2017-07-795047.
PMID: 29150421.
14. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl. 4):52–61.
DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
PMID: 28453614.
15. Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M. et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(1):11–20.
DOI: 10.6004/jnccn.2018.0002.
PMID: 29295877.
16. Paludo J., Mikhael J.R., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(10):1198–204.
DOI: 10.1182/blood-2017-05-782961.
PMID: 28684537.
17. Krishnan A., Kapoor P., Palmer J.M. et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2017.
DOI: 10.1038/leu.2017.352.
PMID: 29249822.
18. Terpos E., Gobbi M., Potamianou A. et al. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, controlled, phase III study. *Eur J Haematol* 2018;100(1):10–9.
DOI: 10.1111/ejh.12937. PMID: 28801967.
19. Richardson P., Rocafiguera A.O., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl.):Abstract 8001.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8001.

Вклад авторов

И.Г. Рехтина: анализ публикаций по теме, написание статьи;

Л.П. Менделеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

I.G. Rekhtina: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

L.P. Mendeleeva: study design development, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.Г. Рехтина/I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 10.02.2019. **Принята к публикации:** 06.03.2019.

Article received: 10.02.2019. **Accepted for publication:** 06.03.2019.

Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой

К.А. Белоусов¹, Т.А. Митина¹, Ю.Ю. Чуксина¹, А.К. Голенков¹, Е.В. Катаева¹, Е.В. Трифонова¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, С.Г. Захаров¹, Е.Ф. Клинушкина¹, А.Н. Митин²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Кирилл Александрович Белоусов K_bel88@mail.ru

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве терапии 1-й линии у пациентов с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 39 пациентов с ММ (15 женщин, 24 мужчины), медиана возраста составила 61 год (30–76 лет). У всех пациентов зарегистрирована III стадия заболевания по критериям Durie–Salmon. По варианту изоטיפа парапротеина у 19 (48,7 %) пациентов выявлена миелома Gk, у 8 (20,5 %) — Gλ, у 4 (10,2 %) — Ak, по 1 пациенту — Aλ, Dκ, по 1 пациенту — парапротеинемия Бенс-Джонс κ и Бенс-Джонс λ, у 2 пациентов — Dλ, у 2 — несекретирующая ММ. Средний уровень плазматических клеток в костном мозге составил 31,7 % (0,8–80,0 %). У 14 (35,8 %) пациентов имелись плазмоцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра). У 9 (23,0 %) пациентов имела место почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии. Средний индекс по шкале Карновского в исследуемой группе составил 50 %. Все пациенты получали терапию 1-й линии RVP (леналидомид в дозе 25 мг в 1–14-й дни, бортезомиб в дозе 1,3 мг подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон в дозе 60 мг/м², межкурсовой промежуток 42 дня). Оценку эффективности терапии, характеризующую продолжительностью общей выживаемости, показателями объективного ответа (количество полных ремиссий, очень хорошей частичной и частичной ремиссий), проводили после 6 курсов лечения.

Результаты. Медиана наблюдения составила 15 мес, медиана общей выживаемости не достигнута. Объективный противоопухолевый ответ достигнут у 29 (74,3 %) пациентов, в том числе полных ремиссий 3 (7,6 %), очень хороших частичных ремиссий 7 (17,9 %), частичных ремиссий 19 (48,7 %). У 2 из 9 пациентов, получавших заместительную почечную терапию, зарегистрирован почечный ответ — независимость от диализной терапии. Случаев гематологической и негематологической токсичности III–IV степени в рамках исследования не отмечено.

Заключение. Противоопухолевая программа RVP показала высокую эффективность и безопасность в качестве терапии 1-й линии в неселективной группе пациентов, в том числе с осложненным течением ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, 1-я линия терапии, леналидомид, бортезомиб, полихимиотерапия

Для цитирования: Белоусов К.А., Митина Т.А., Чуксина Ю.Ю. и др. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Онкогематология 2019;14(1):14–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-14-19

Efficiency of lenalidomide, bortezomib and prednisone (RVP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma

K.A. Belousov¹, T.A. Mitina¹, Yu. Yu. Chuksina¹, A.K. Golenkov¹, E.V. Kataeva¹, E.V. Trifonova¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, S.G. Zakharov¹, E.F. Klinushkina¹, A.N. Mitin²

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²State Scientific Center “Institute of Immunology”, Federal Medical and Biological Agency; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to study the efficacy and safety of the antitumor RVP program (lenalidomide, bortezomib, prednisone) as a first-line therapy in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. A prospective study involved 39 patients with MM (15 women, 24 men), median age 61 years (30–76 years). All patients had Durie–Salmon stage III disease. According to the paraprotein isotype variant, 19 patients (48.7 %) had Gk myeloma, 8 (20.5 %) had Gλ, 4 (10.2 %) — Ak, 1 — Aλ, 1 — Dκ, 1 — paraproteinemia Bens-Jones κ and 1 — Bens-Jones λ, 2 — Dλ, and 2 patients — non-secreting MM. The average level of plasma cells in the bone marrow was 31.7 % (0.8–80.0 %). In 14 (35.8 %) patients there were plasmacytomas of various localization (spine, cranial bones, clavicle, pleura). Nine (23.0 %) patients had renal failure, requiring the start of renal replacement therapy. The average Karnovsky index in the study group was 50 %. All patients received RVP therapy (lenalidomide 25 mg in 1–14 days, bortezomib 1.3 mg subcutaneously in 1, 4, 8, 11 days, prednisolone 60 mg/m²; the interval between courses was 42 days) as the first-

line therapy. Evaluation of therapy efficacy, characterized by overall survival, objective response rates (the number of complete, very good partial and partial remissions) was performed after 6 treatment courses.

Results. The median follow-up was 15 months; the median of overall survival was not achieved. Objective antitumor response achieved in 29 (74.3 %) patients, including complete remissions in 3 (7.6 %), very good partial remissions – in 7 (17.9 %), partial remissions – in 19 (48.7 %) patients. In 2 out of 9 patients who received renal replacement therapy, independence from dialysis therapy was achieved. Cases of III–IV stage hematological and non-hematological toxicity in the study were not noted.

Conclusion. The antitumor RVP program showed high efficacy and safety as a first-line therapy in a non-selective group of patients, including those with a complicated MM course.

Key words: multiple myeloma, first-line therapy, lenalidomide, bortezomib, polichemotherapy

For citation: Belousov K.A., Mitina T.A., Chuksina Yu. Yu. et al. Efficiency of lenalidomide, bortezomib and prednisone (RVP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):14–9.

Введение

Эффективная индукционная терапия впервые диагностированной множественной миеломы (ММ) является основой для получения противоопухолевого ответа, длительность и глубина которого в значительной степени будут определять общую выживаемость пациента [1]. В качестве основных противомиеломных препаратов 1-й линии терапии сегодня на территории России используются бортезомиб и леналидомид в различных комбинациях с алкилирующими и стероидными агентами. По данным Российского регистра пациентов с ММ, в индукционных режимах преобладают комбинации VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) – 70 %; VD (бортезомиб, дексаметазон) – 15 %; PAD (бортезомиб, адриобластин, дексаметазон) – 5 %; VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) – 10 %; RD (леналидомид, дексаметазон) – 1 % [2]. Такое распределение противоопухолевых комбинаций, возможно, обусловлено современным подходом к терапии ММ с использованием аутологичной трансплантации стволовых клеток как необходимой лечебной опции у пациентов – кандидатов на ее проведение. Этот метод лечения находит все более широкое применение на территории России, однако в настоящее время его доступность невелика и составляет около 10 % от требующихся объемов. При этом наиболее эффективными комбинациями индукционной терапии ММ, которые применяются в России, являются протоколы RD и VMP [3, 4]. Режим VMP не рекомендован пациентам с ММ, которые рассматриваются в качестве кандидатов на аутологичную трансплантацию стволовых клеток [5]. Анализ результатов различных многоцентровых клинических исследований по изучению эффективности противоопухолевой терапии ММ выявил достоверно значимые преимущества применения трехкомпонентных режимов перед двухкомпонентными и монорежимами [6]. С учетом вышеизложенного мы провели проспективное одноцентровое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности оригинального протокола RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ММ. Выбор комбинации был обусловлен имеющимися данными о синергизме противоопу-

холевого действия при сочетании ингибиторов протеасом и леналидомида [7], приоритет преднизолона в этой схеме обусловлен сведениями об ингибировании иммуномодулирующего эффекта леналидомида в сочетании с дексаметазоном *in vitro* [8]. Кроме этого, ранее проведенное нами исследование по применению программы RVP у пациентов с резистентной/рецидивной ММ засвидетельствовало ее высокую эффективность, сравнимую с результатами зарубежных исследований протокола RVD у этой категории больных. Однако показатели количества гематологических и негематологических осложнений на схеме RVP были ниже, чем при применении RVD [9]. По нашему мнению, комбинация RVP в качестве 1-й линии терапии может рассматриваться как универсальный и эффективный протокол для лечения пациентов с ММ, в том числе и как предтрансплантационная программа.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве терапии 1-й линии ММ в неселективной группе пациентов, включающей осложненные формы ММ.

Материалы и методы

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В исследование были включены 39 больных (24 мужчины, 15 женщин) с впервые диагностированной ММ. Диагноз ММ устанавливали согласно критериям международной группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IWMG). Стадирование осуществляли согласно критериям Durie–Salmon, ISS. Медиана возраста составила 61 год (30–76 лет). По варианту изотипа парапротеина у 19 (48,7 %) пациентов выявлена миелома Gk, у 8 (20,5 %) – G λ , у 4 (10,2 %) – Ak, по 1 пациенту – A λ , D κ , по 1 пациенту – парапротеинемия Бенс-Джонс k и Бенс-Джонс λ , у 2 пациентов – D λ , у 2 – несекретирующая ММ.

У всех пациентов зарегистрирована III стадия заболевания по критериям Durie–Salmon (12 пациентам проводилось стадирование по ISS: у 4 отмечена II стадия, у 8 – III стадия). Средний индекс по шкале Карновского составил 50 %. Среднее количество плазмочитов в костном мозге на момент дебюта заболевания –

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 39)

Table 1. Patient characteristics (n = 39)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	24 (61,5)
женский female	15 (38,5)
Медиана возраста, лет Median age, years	61 (30–76)
Изотип парапротеина, n (%): Paraprotein isotype, n (%):	
Gκ	19 (48,7)
Gλ	8 (20,5)
Aκ	4 (10,2)
Aλ	1 (2,56)
Dκ	1 (2,56)
Dλ	2 (5,1)
Несекретирующая Non-secreting	2 (5,1)
Бенс-Джонс κ Bens-Jones κ	1 (2,56)
Бенс-Джонс λ Bens-Jones λ	1 (2,56)
Среднее количество плазматических клеток в миелограмме, % The average number of plasma cells in myelogram, %	31,7 (0,8–80,0)
Средний индекс по шкале Карновского, % Karnofsky average index, %	50
Почечная недостаточность в дебюте заболевания, n (%) Renal failure in the disease onset, n (%)	9 (23,0)
Множественная миелома, осложненная плазмацитомами, n (%) Multiple myeloma complicated by plasmacytomas, n (%)	14 (35,8)

31,7 % (0,8–80,0 %). У 14 (35,8 %) пациентов на момент дебюта заболевания имелись плазмцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра, кости таза). У 9 (23,0 %) пациентов на момент дебюта течение заболевания осложнилось развитием почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии. Тубулоинтерстициальным нефритом страдали 2 пациента, также было по 1 случаю заболевания сахарным диабетом 2-го типа, вирусом иммунодефицита человека, эпилепсией, бронхоэктатической болезнью. Программа полихимиотерапии включала леналидомид, бортезомиб, преднизолон. Леналидомид назначали по 25 мг в 1–14-й дни, бортезомиб – по 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон – по 60 мг/м² в 1–4-й дни. Индукционная программа состояла из 6 курсов с межкурсовым промежутком 42 дня. После завершения 6 курсов пациентам, достигшим объективного ответа, проводилась поддерживающая терапия по той же схеме 1 раз

в 3 мес в течение 2 лет. Всем пациентам назначали препараты ацетилсалициловой кислоты на весь период лечения в качестве профилактики тромботических осложнений. Оценка эффективности полученных результатов проводили согласно критериям противоопухолевого ответа IWMG [10], учитывающим количество курсов до достижения объективного ответа, количество и выраженность проявлений, как негематологических, так и гематологических (нейтропения, тромбоцитопения и анемия в случаях, не связанных как с основным, так и с сопутствующими заболеваниями). Также выполняли оценку показателей общей выживаемости. Пациентов, не достигших объективного ответа, впоследствии переводили на другие схемы терапии. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты

Медиана общей выживаемости в исследовании в настоящее время не достигнута при медиане наблюдения 16 мес. По результатам лечения объективный ответ достигнут у 29 (74,3 %) пациентов (табл. 2). Частичный ответ зафиксирован у 19 (48,7 %) пациентов, очень хороший частичный ответ – у 7 (17,9 %), полный ответ – у 3 (7,6 %). У 2 пациентов удалось купировать почечную недостаточность. Среднее количество курсов полихимиотерапии, потребовавшихся до получения объективного ответа, – 1,6. На фоне лечения у 4 пациентов отмечено полное исчезновение плазмцитом, у 2 – уменьшение плазмцитомы в объеме на 50 %, у 4 – плазмцитомы сохранялись на фоне индукционного лечения. Хирургическое удаление плазмцитом при внутриспинальном росте проведено 3 пациентам. У 4 пациентов по результатам лечения получен минимальный ответ. Досрочно выбыл из исследования 1 пациент. У 2 пациентов была достигнута стабилизация заболевания. Сумма минимального ответа + стабилизации заболевания составила 15,3 %. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания. В 1 случае развился острый инфаркт миокарда, закончившийся летальным исходом. Случаев рецидива ММ на момент написания статьи не отмечено. В ходе исследования зафиксирован 1 случай илеофemorального тромбоза, 4 – полинейропатии II–III степени, 2 – пневмонии, что потребовало назначения антибактериальной и противогрибковой терапии и увеличения межкурсового промежутка. Отмечены 7 случаев анемии I–II степени, 3 – нейтропении I–II степени, 3 – тромбоцитопении I–II степени. Явлений гематологической токсичности III–IV степени не зафиксировано.

Обсуждение

Настоящая работа выполнена в условиях реальной клинической практики. Критерием включения в исследование явился только подтвержденный диагноз ММ. Выбор индукционной терапии – триплета

Таблица 2. Результаты лечения

Table 2. Treatment results

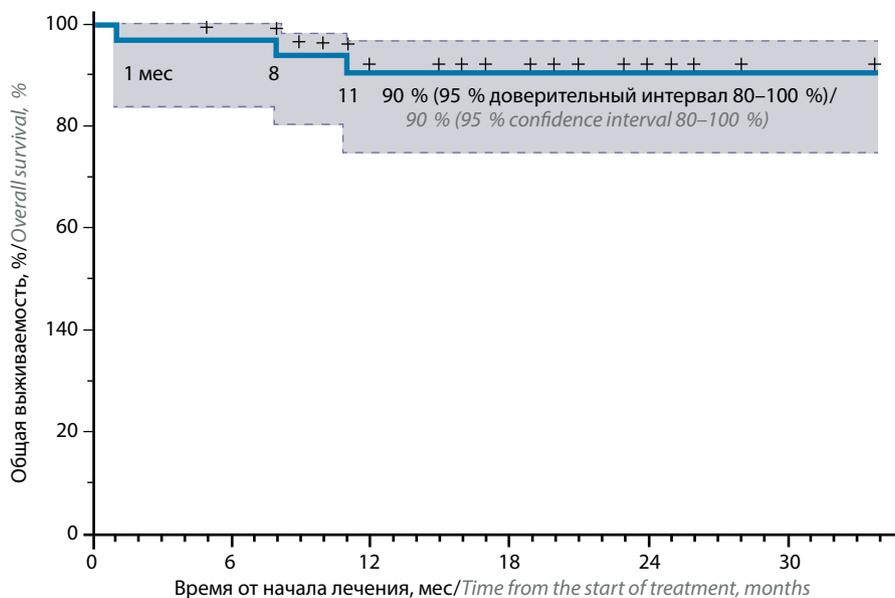
Результат Result	RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) 1-я линия, n (%) RVP (lenalidomide, bortezomib, prednisone) first-line, n (%)	SWOG SO777, %
Полный ответ Complete response	3 (7,6)	15,7
Очень хороший частичный ответ Very good partial response	7 (17,9)	27,8
Частичный ответ Partial response	19 (48,7)	38,0
Объективный ответ Objective response	29 (74,3)	81,5
Среднее количество курсов до объектив- ного ответа The average number of courses to objective response achievement	1,6	—
Минимальный ответ Minimal response	4 (10,2)	—
Стабилизация заболевания Disease stabilization	2 (5,1)	15,7
Прогрессирование заболевания Disease progression	2 (5,1)	2,8
Число выбывших пациентов Patients lost	1 (2,56)	—
Смерть Death	1 (2,56)	—

леналидомид, бортезомиб, преднизолон — был обусловлен отягощенными клиническими характеристиками пациентов: 35,8 % больных имели видимые плазмцитомы различной локализации, у 23,0 % имела почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, у 7,6 % — нижний парапарез, коморбидность группы была отягощена также наличием сахарного диабета ($n = 2$), бронхоэктатической болезнью ($n = 1$), тубулоинтерстициальным нефритом ($n = 2$) и вирусом иммунодефицита человека ($n = 1$). Средний индекс двигательной активности по шкале Карновского составил 50 %.

В опубликованных работах, отражающих проблемы индукционной терапии RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) у пациентов с впервые диагностированной ММ, подобных клинических характеристик не представлено. Известен противоопухолевый синергизм взаимодействия ингибиторов протеасом и леналидомида. Именно данный феномен и лег

в основу нашего выбора использования этих высокоэффективных препаратов в терапии 1-й линии не-селективной группы пациентов с ММ [7]. Выбор 3-го агента — преднизолона — объяснялся его непосредственным противоопухолевым действием в отличие от дексаметазона, отсутствием ингибирующего действия на активационный Т-клеточный иммунный эффект леналидомида [8]. По сравнению с протоколом индукционной терапии RVD, в котором междурсовой промежуток составляет 14 дней [3], длительность междурсового промежутка RVP — 42 дня. Результаты исследования Т-клеточного гомеостаза после проведения индукционного курса VCP (бортезомиб, циклофосфан, преднизолон) показали, что восстановление уровня Т-лимфоцитов, непосредственных участников противоопухолевого ответа, частично происходит лишь к 30-му дню после окончания курса [11]. Следовательно, полноценный иммуномодулирующий и активационный эффект леналидомида должен реализовываться в условиях достаточного репертуара адаптивной иммунной системы, на реабилитацию которой необходимо указанное выше время. При сравнении показателей гематологических осложнений, фиксируемых у пациентов с ММ, получавших индукционную терапию по программам RVD и RVP, прослеживается более безопасный профиль последнего режима — осложнения III–IV степени отмечались в 82,0 и 20,5 % случаев соответственно. Пролонгированная по сравнению с индукционным режимом RVD длительность индукции RVP показала и меньшее количество инфекционных и гематологических осложнений. Так, в исследовании В.Г. Дуги́е и соавт. негематологическая токсичность была представлена в основном периферической полинейропатией (80,2 %), соматическими болями (53,1 %), гастроэнтерологической симптоматикой (83,8 %) [3]. В нашем исследовании на индукционном лечении RVP были отмечены периферические полинейропатии у 4 (10,2 %) пациентов, пневмония — у 2 (5,1 %), илеофemorальный тромбоз — у 1 (2,5 %), острый инфаркт миокарда — у 1 (2,5 %). Таким образом, пролонгированная с учетом особенностей иммунного гомеостаза индукционная терапия RVP зарекомендовала себя безопасным и хорошо переносимым лечением в тяжелой неселективной группе пациентов с впервые диагностированной ММ. Кроме этого, наступление хотя бы частичного противоопухолевого ответа достигалось в среднем за 1,6 курса RVP.

Достигнутый в исследуемой когорте RVP противоопухолевый эффект 74,3 % (в том числе полный ответ 7,6 %, очень хороший частичный ответ 17,9 %) несколько уступает показателям противоопухолевого ответа в исследовании SWOG SO777 [3]. Однако применение прямого сравнения между этими исследованиями некорректно ввиду кардинально разных подходов набора пациентов и их клинических характеристик [3], а также наличия аутотрансплантации в клиническом исследовании В.Г. Дуги́е и соавт. В исследовании



Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой ($n = 39$)
Overall survival of patients with multiple myeloma ($n = 39$)

SWOG S0777 проводимая по условиям протокола селекция пациентов исключала участие контингента с вирусными гепатитами и другими тяжелыми бактериальными и вирусными заболеваниями, почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин, декомпенсированным сахарным диабетом, тогда как в нашем исследовании таких ограничений не было, что значительно клинически утяжелило исследуемую группу. Тем не менее из 9 пациентов, имевших первоначально диализную зависимость, у 2 больных удалось получить помимо противоопухолевого ответа и полный почечный ответ на фоне терапии RVP.

Медиана общей выживаемости в исследуемой группе не достигнута (расчетная выживаемость 2 года — 90 % (см. рисунок)). Аналогичный показатель в исследовании SWOG S0777 составил 75 мес [3].

Заключение

Таким образом, полученные результаты при проведении индукционной терапии по протоколу RVP у пациентов с осложненными вариантами ММ, с наличием различных сопутствующих патологий, выявили хороший терапевтический резерв этой программы и ее приемлемую безопасность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Katodritou E., Terpos E., Delimpasi S. et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. *Blood Cancer J* 2018;8(3):31. DOI: 10.1038/s41408-018-0059-6. PMID: 29523783.
- Менделеева Л.П. Как мы лечим множественную миелому в реальной клинической практике. Ежегодный гематологический форум Центрального Федерального округа. Тула, 26 мая 2018 г. [Mendeleva L.P. How do we treat multiple myeloma in real clinical practice? Annual Hematological Forum of the Central Federal District. Tula, May 26, 2018. (In Russ.)].
- Durie B.G., Hoering A., Abidi M.H. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10068):519–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. PMID: 28017406.
- Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность бортезомиба, мелфалана, преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Medline.ru* 2013;14(4):1030–50. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of bortezomib, melphalan and prednisolone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medline.ru* 2013;14(4):1030–50. (In Russ.)].
- Spicka I., Mateos M.V., Redman K. et al. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy* 2011;3(9):1033–40. DOI: 10.2217/imt.11.104. PMID: 21913826.
- Moreau P., Touzeau C. Global approaches in myeloma: critical trials that may change practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;23(38):656–61. DOI: 10.1200/EDBK_200841. PMID: 30231332.
- Chauhan D., Singh A.V., Ciccarelli B. et al. Combination of novel proteasome inhibitor NPI-0052 and lenalidomide trigger *in vitro* and *in vivo* synergistic cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2010;115(4):834–45. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213009. PMID: 19965674.

8. Gandhi A.K., Kang J., Capone L. et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10(2):155–67. DOI: 10.2174/156800910791054239. PMID: 20088798.
9. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. *Онкогематология* 2015;10(4):8–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):8–14. (In Russ.)].
10. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
11. Митин А.Н., Литвина М.М., Донецкова А.Д. и др. Динамика восстановления Т-лимфоцитов после индукционного курса химиотерапии у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Иммунология* 2014;35(4):209–14. [Mitin A.N., Litvina M.M., Donetskova A.D. et al. Dynamics of T-lymphocytes recovery after induction chemotherapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Immunologiya = Immunology* 2014;35(4):209–14. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.А. Белоусов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (в том числе статистических), написание текста рукописи;

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

Ю.Ю. Чукурина, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, С.Г. Захаров, Е.Ф. Клинушкина: анализ полученных данных;

А.К. Голенков: обзор публикаций по теме статьи;

А.Н. Митин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Belousov: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), article writing;

T.A. Mitina: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's topic, article writing;

Yu.Yu. Chuksina, E.V. Kataeva, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, S.G. Zakharov, E.F. Klinushkina: analysis of the obtained data;

A.K. Golenkov: reviewing of publications on the article's topic;

A.N. Mitin: study design development, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.А. Белоусов/K.A. Belousov: <http://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Т.А. Митина/T.A. Mitina: <http://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Ю.Ю. Чукурина/Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4744-347X>

А.К. Голенков/A.K. Golenkov: <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Е.В. Катаева/E.V. Kataeva: <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Е.В. Трифонова/E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0002-1576-1449>

Ю.Б. Черных/Yu.B. Chernykh: <http://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Л.Л. Высоцкая/L.L. Vysotskaya: <http://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

С.Г. Захаров/S.G. Zakharov: <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Е.Ф. Клинушкина/E.F. Klinushkina: <http://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

А.Н. Митин/A.N. Mitin: <https://orcid.org/0000-0003-1333-0757>

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 подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 10.12.2018. **Принята к публикации:** 22.02.2019.

Article received: 10.12.2018. **Accepted for publication:** 22.02.2019.

Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови

П.А. Жарков¹, Д.С. Морозова², Д.А. Гобадзе¹, Д.А. Евстратов¹, Д.В. Федорова¹, Л.И. Жарикова^{1,3},
А.В. Пшонкин¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Павел Александрович Жарков pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

Введение. Дети и подростки, проходящие лечение в стационаре по поводу заболеваний крови, находятся в группе риска тромботических осложнений, однако на данный момент в России не проводилось крупных исследований распространенности тромбозов у этой категории пациентов.

Цель исследования — определить заболеваемость симптоматическими и асимптоматическими тромбозами глубоких вен (ТГВ), а также их распределение по полу и возрасту у детей с различными заболеваниями крови.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезни 1962 пациентов в возрасте 0–17 лет включительно. Все случаи ТГВ были подтверждены объективными методами визуализации. Наличие клинических признаков тромбоза, выявленных при физикальном обследовании, позволяло выявить симптоматические ТГВ.

Результаты. ТГВ был диагностирован у 429 пациентов. Симптоматические ($n = 110$) и асимптоматические ($n = 337$) ТГВ были рассмотрены как 2 независимые группы со случаями тромбозов. Наибольшая частота тромботических осложнений выявлена у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 30,77 %, неходжкинскими лимфомами — 22,58 %, другими злокачественными заболеваниями крови — 18,75 %, миелолейкозом — 15,63 %, лимфомой Ходжкина — 16,50 %, гистиоцитозами — 12,5 %, апластическими анемиями — 7,94 % и другими лейкозами — 7,14 %. Симптоматические эпизоды чаще встречались у пациентов с лимфомами, особенно неходжкинскими, и с ОЛЛ, в то время как асимптоматические ТГВ были в большей мере распространены среди детей с ОЛЛ.

Заключение. Распространенность ТГВ у детей с заболеваниями крови превышает 20 %, большая часть данных эпизодов представлена асимптоматическими ТГВ, в то время как симптоматические встречаются значительно реже. Пациенты, получающие лечение по поводу лимфом и ОЛЛ, имеют наибольшее количество венозных тромботических осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса о необходимости проведения первичной тромбопрофилактики у детей с заболеваниями крови.

Ключевые слова: тромбоз, дети, подростки, заболевание крови, онкогематология, лейкоз, тромбоз глубоких вен

Для цитирования: Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Онкогематология 2019;14(1):20–30.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-20-30

Deep veins thrombosis in children with blood diseases

P.A. Zharkov¹, D.S. Morozova², D.A. Gobadze¹, D.A. Evstratov¹, D.V. Fedorova¹, L.I. Zharikova^{1,3},
A.V. Pshonkin¹, G.A. Novichkova¹

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

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova, Moscow 117997 Russia

Background. Children and adolescents undergoing treatment in the hospital for blood diseases are at risk of thrombotic complications. However, to date no major studies of the prevalence of thrombosis in this category of patients have been conducted in Russia.

The objective: to determine the incidence of symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis (DVT), as well as their distribution by gender and age in children with various blood disorders.

Materials and methods. Medical records of 1962 patients, aged from 0 to 17 years, were retrospectively analyzed. All DVT cases were confirmed by visualization methods. The presence of thrombosis clinical signs detected during physical examination, allowed identifying symptomatic DVT.

Results. DVT was diagnosed in 429 patients; the symptomatic ($n = 110$) and asymptomatic ($n = 337$) DVT were considered as two independent groups with cases of thrombosis. The highest incidence of thrombotic complications was found in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) — 30.77 %, non-Hodgkin's lymphomas — 22.58 %, other malignant blood disorders — 18.75 %, myeloid leukemia — 15.63 %, Hodgkin's lymphoma — 16.50 %, histiocytosis — 12.5 %, aplastic anemia — 7.94 %, other leukemia — 7.14 %. Symptomatic

episodes were more common in patients with lymphomas, especially non-Hodgkin's, and ALL, while asymptomatic DVT were more common among children with ALL.

Conclusion. The DVT prevalence in children with blood disorders exceeds 20 %, most of them are asymptomatic thrombosis, while symptomatic DVT are much less common. Patients receiving treatment for lymphomas and ALL have the highest number of venous thrombotic complications. Further research is needed to address the need for primary thrombotic prophylaxis in children with blood disorders.

Key words: thrombosis, children, adolescents, blood disease, oncohematology, leukemia, deep vein thrombosis

For citation: Zharkov P.A., Morozova D.S., Gobadze D.A. et al. Deep veins thrombosis in children with blood diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):20–30.

Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – редкая патология для детского и подросткового возраста с распространенностью до 0,14 на 10 тыс. детского населения в год [1], из которых 20–30 % ассоциированы с онкологическими заболеваниями. Факторами риска также являются тяжелые соматические заболевания, хронические инфекции, длительное использование центрального венозного катетера (ЦВК), а также наличие наследственных факторов [2]. По данным исследования детского госпиталя Филадельфии за 2001–2007 г., наблюдается увеличение частоты ТГВ среди пациентов всех возрастных групп, что означает ухудшение качества жизни [4] у большего числа госпитализированных [3].

Злокачественные заболевания крови (ЗЗК) у детей составляют не более 1 % всех случаев рака в год, регистрируемых Американским онкологическим обществом [5]. ЗЗК являются одними из самых распространенных: лейкоз занимает 1-е место (30 %) (острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет 3/4, острый миелобластный лейкоз – почти 1/4); на лимфому Ходжкина (ЛХ) приходится 3 % ЗЗК, на неходжкинские лимфомы (НХЛ) – 5 % [6]. По данным Минздрава России, заболеваемость ОЛЛ в нашей стране составляет 27,7 случая на 1 млн детей, острым миелобластным лейкозом – 4,5, ЛХ – 7,8, НХЛ – 8,9 [7]. Неонкологические заболевания крови, такие как гистиоцитозы и аплазии кроветворения, встречаются значительно реже.

Тромбозы глубоких вен как осложнение терапии заболеваний крови чаще носят асимптоматический (аТГВ) характер, в то время как симптоматические ТГВ (сТГВ) выявляются при наличии таких дополнительных факторов риска, как крупная опухоль, непосредственная установка ЦВК и др. [8]. Частота ТГВ варьирует в зависимости от нозологии заболевания крови. Наиболее изучены случаи ОЛЛ (частота сТГВ – 1,2–36,5 %), ЛХ и НХЛ (частота сТГВ – 4,8–20,7 %) [8–11].

Как в зарубежных, так и в российских центрах исследования распространенности ТГВ у пациентов со ЗЗК, а также с неонкологическими заболеваниями крови единичны [12], при этом в большинстве работ не проводится дифференцировка сТГВ и аТГВ.

Цель исследования – оценка заболеваемости сТГВ и аТГВ, а также их распределение по полу и возрасту у детей с различными заболеваниями крови.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ электронной базы данных пациентов в возрасте 0–17 лет включительно, которым проводилось стационарное лечение по поводу ЗЗК, гистиоцитозов и аплазий кроветворения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2017 г. Для формирования нозологических групп пациентов использовали коды заболеваний согласно рубрификатору Международного классификатора болезней 10-го пересмотра. Было выделено 8 нозологических групп:

- ОЛЛ: С91.0;
- миелобластоз (МЛ): С92.0, С92.1, С92.4, С92.5, С93.3;
- ЛХ: С81.0, С81.1, С81.2, С81.7, С81.9;
- НХЛ: С82.2, С83.3, С83.5, С83.7, С83.8, С84.4, С84.6, С85.1, С85.7;
- другой лейкоз: С95.0;
- другие ЗЗК: С92.3, С96.9;
- гистиоцитозы: С96.9, D76.0, D76.1;
- апластические анемии (АА): D61.0, D61.3.

Для подтверждения факта ТГВ применяли следующие методы визуализации: ультразвуковое дуплексное сканирование, мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию и/или эхокардиографию.

Ультразвуковое дуплексное сканирование на предмет тромбоза и сосудистых аномалий проводили большинству пациентов перед постановкой ЦВК или перед его удалением, а также при подозрении на тромбоз и/или ЦВК-ассоциированную инфекцию. Эхокардиографию выполняли перед каждым блоком полихимиотерапии, в котором предусматривалось введение кардиотоксичных препаратов (группа антрациклинов), перед лучевой терапией, затрагивающей область сердца, в случаях дисфункции ЦВК при локализации кончика катетера в области правого предсердия или в устье верхней полой вены и/или при наличии электрокардиографических или клинических признаков нарушения функции сердца. Мультиспиральную компьютерную томографию проводили для стадирования, рестадирования и подтверждения статуса ремиссии у пациентов с лимфомами, а также при наличии клинических показаний для данного исследования. Магнитно-резонансную томографию выполняли у пациентов при наличии клинических показаний для

данного исследования. Тромбоз считался симптоматическим (сТГВ), если при физикальном осмотре пациента были выявлены клинические признаки венозного тромбоза (боль, локальный отек, изменение окраски кожи, трофические нарушения, наличие венозных коллатералей). Если же тромбоз был диагностирован при скрининге/плановом проведении визуализации или при наличии клинических показаний, за исключением клинической картины, характерной для венозного тромбоза, он считался аТГВ.

Среди пациентов с ТГВ ($n = 429$) встречались те, у которых отмечено более 1 случая (2–4) ТГВ. Таким образом, было зарегистрировано 533 случая ТГВ, при этом среди рецидивов тромбозов могли наблюдаться как сТГВ, так и аТГВ. Поэтому пациенты были распределены на 2 группы следующим образом: наличие каждого случая сТГВ позволяло отнести их в группу с сТГВ, а с аТГВ – в группу аТГВ. Таким образом, ряд пациентов был включен в обе группы, а распространенность заболевания для них была рассчитана по отдельности.

Анализировали распространенность ТГВ, сТГВ и аТГВ в зависимости от основного заболевания, пола и возраста пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных),

MedCalc 14.8.1, MedCalc Software bvba. U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (U-test) использовали для оценки количественных различий между 2 независимыми выборками. Критерий χ^2 Пирсона или тест Фишера с поправкой Йейтса в случае значений ожидаемого явления <5 применяли при анализе таблиц сопряженности.

Исследование было поддержано Ученым советом и одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты

Всего в исследование включены 1962 пациента, из которых 1150 (58,61 %) были мужского пола, 812 (41,39 %) – женского; соотношение мужского пола и женского составило $\sim 1,42$. Основные заболевания пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. Наиболее часто встречались ОЛЛ, лимфомы (ЛХ и НХЛ) и МЛ. Во всех группах преобладали мальчики.

Средний возраст пациентов составил $8,48 \pm 5,19$ года (медиана 8,09 года). Средний возраст пациентов мужского пола – $8,51 \pm 5,16$ года (медиана 8,03 года), женского – $8,43 \pm 5,23$ года (медиана 8,14 года; $p = 0,692$). Анализ всех пациентов по возрасту (рис. 1) позволил выявить 2 пика заболеваемости ЗЗК и АА – в возрасте от 1 года до 3 лет (суммарно 22,38 % общего числа пациентов) и 15 лет (6,37 % общего числа пациентов).

Таблица 1. Основное заболевание и пол всех пациентов, включенных в исследование

Table 1. The primary disease and gender of all patients included in the study

Основное заболевание Primary disease	n	Распространенность, % Prevalence, %	Мальчики, n Boys, n	Девочки, n Girls, n	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	806	41,08	470	336	1,40
Миелолейкоз Myeloid leukemia	371	18,91	210	161	1,30
Другой лейкоз Other leukemia	14	0,71	8	6	1,33
Лимфома Lymphoma	454	23,14	294	160	1,84
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	206	10,50	123	83	1,46
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	248	12,64	171	77	2,22
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	16	0,82	10	6	1,67
Апластическая анемия Aplastic anemia	189	9,63	100	89	1,12
Гистиоцитоз Histiocytosis	112	5,71	57	55	1,04

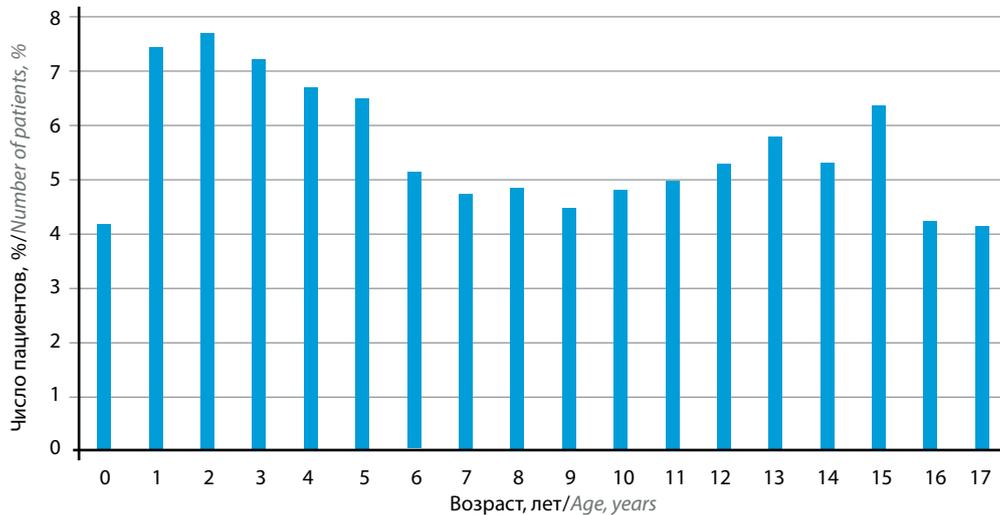


Рис. 1. Распределение по возрасту всех пациентов, включенных в исследование ($n = 1962$)
 Fig. 1. The distribution of all patients included in the study by age ($n = 1962$)

Таблица 2. Зависимость распространенности тромбоза глубоких вен от основного заболевания и пола
 Table 2. Dependence of deep vein thrombosis prevalence on primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	n	Распространенность тромбозов глубоких вен, % Deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчи- ки, n Boys, n	Девоч- ки, n Girls, n	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	P, χ^2
Злокачественные заболевания крови или аплазия кроветворения Malignant blood disorders or aplasia	429	21,87	238	191	1,25	<0,05
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	248	30,77	138	110	1,25	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	58	15,63	30	28	1,07	0,7543
Другой лейкоз Other leukemia	1	7,14	1	0	—	0,9449
Лимфома Lymphoma	90	19,82	53	37	1,43	0,0456
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	34	16,50	18	16	1,13	0,9779
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	56	22,58	35	21	1,67	0,3710
Другие злокачественные заболева- ния крови Other malignant blood disorders	3	18,75	2	1	2,0	0,9208
Гистиоцитоз Histiocytosis	14	12,50	4	10	0,4	0,8153
Апластическая анемия Aplastic anemia	15	7,94	10	5	2,0	0,2493

Примечание. Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.
 Note. Comparison with patients without deep vein thrombosis.

Из 1962 пациентов, включенных в исследование, ТГВ был выявлен у 429 (21,87 %).

Распространенность ТГВ у пациентов в зависимости от основного заболевания и пола представлена

в табл. 2. Наибольшее количество эпизодов ТГВ наблюдалось у пациентов с ОЛЛ (30,77 %; $n = 248$), лимфомами (19,82 %; $n = 90$) и МЛ (15,63 %; $n = 58$). При этом статистически достоверные различия

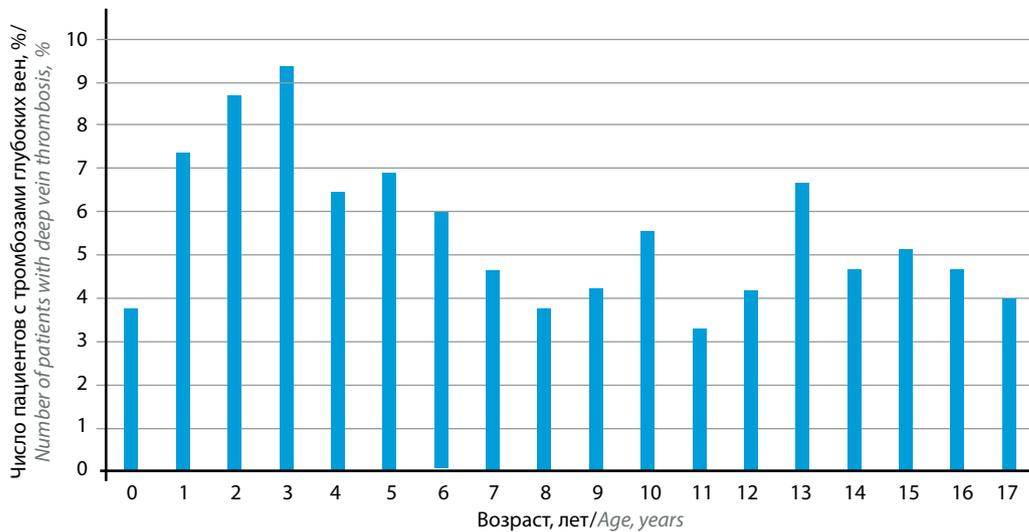


Рис. 2. Распределение по возрасту пациентов с тромбозами глубоких вен

Fig. 2. The distribution of patients with deep vein thrombosis by age

в распределении детей с ТГВ по полу (в зависимости от основного заболевания) относительно пациентов без ТГВ наблюдались только в случае ОЛЛ.

Для всех нозологий наибольшее количество случаев ТГВ (из 429) было выявлено у пациентов в возрасте 1 (7,38 %), 2 (8,72 %), 3 (9,40 %) и 13 (6,71 %) лет (рис. 2).

Среди пациентов с ТГВ у 110 детей был выявлен сТГВ: у 66 (3,36 %) мальчиков и у 44 (2,24 %) девочек (соотношение 1,5).

Распределение пациентов с сТГВ по основному заболеванию, полу и возрасту представлено в табл. 3.

Наибольшая частота ТГВ выявлена у пациентов с другими ЗК (12,5 %), однако в данной группе зарегистрировано малое число пациентов ($n = 16$), в том числе с сТГВ ($n = 2$). Частота ТГВ у пациентов с НХЛ составила 9,27 % ($n = 23$), с ОЛЛ – 6,08 % ($n = 49$) и с ЛХ – 5,80 % ($n = 12$). При этом статистически достоверные различия в распределении детей с сТГВ по полу в зависимости от основного заболевания относительно пациентов без тромбозов наблюдались только в случае ОЛЛ. В данной группе, несмотря на преобладание мужского пола, мальчики встречались немного реже, чем девочки (см. табл. 3).

У 337 (17,18 %) пациентов были выявлены аТГВ: у 184 (9,38 %) мальчиков и у 153 (7,80 %) девочек (соотношение 1,20).

Распределение пациентов с аТГВ по основному заболеванию, полу и возрасту представлено в табл. 4.

Распределение по частоте случаев аТГВ у пациентов с различными заболеваниями выглядит следующим образом: ОЛЛ – 26,43 % ($n = 213$), НХЛ – 13,31 % ($n = 33$), МЛ – 12,67 % ($n = 47$) (см. табл. 4). Значимых различий в соотношении пациентов по полу среди детей с сТГВ по сравнению с пациентами без ТГВ не обнаружено (см. табл. 4). При этом статистически достоверные различия в распределении детей с аТГВ

по полу (в зависимости от основного заболевания) относительно пациентов без тромбозов наблюдались в случае ОЛЛ и лимфом (за счет НХЛ). В данной группе, несмотря на преобладание мальчиков, доля девочек была немного выше.

Средний возраст пациентов с ТГВ составил $8,07 \pm 5,13$ года (медиана 7,19 года), 241 – были лицами мужского пола, 188 – женского (соотношение $\sim 5/4$). Средний возраст пациентов мужского пола – $7,99 \pm 4,95$ года (медиана 7,33 года), женского – $8,16 \pm 5,36$ года (медиана 7,07 года) ($p = 0,879$). Выявлено, что 299 случаев ТГВ было зарегистрировано у мальчиков, 234 – у девочек (соотношение $\sim 5/4$). Таким образом, на каждого пациента мужского пола пришлось 1,241 случая ТГВ, женского – 1,244 ($p = 0,883$). Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 2.

Средний возраст пациентов с сТГВ составил $9,11 \pm 5,67$ года (медиана 9,60 года). Средний возраст пациентов мужского пола – $8,76 \pm 5,50$ года (медиана 8,99 года), женского – $9,62 \pm 5,94$ года (медиана 10,36 года) (U-test $p = 0,6666$).

Наибольшее количество случаев сТГВ (из 110) было выявлено у пациентов в возрасте до 1 (7,27 %), 3 (10,0 %) и 14 (10,91 %) лет (рис. 3).

Средний возраст пациентов с аТГВ составил $7,89 \pm 5,00$ года (медиана 6,93 года). Средний возраст пациентов мужского пола – $7,82 \pm 4,81$ года (медиана 6,91 года), женского – $7,98 \pm 5,23$ года (медиана 6,93 года). Наибольшее количество случаев аТГВ (из 337) было выявлено у пациентов в возрасте 2 лет (10,68 %), далее частота плавно снижалась к 8 годам и максимально нарастала в возрасте 13 лет, достигая 6,53 % (рис. 4).

Более половины случаев ОЛЛ зарегистрировано у детей в возрасте до 9 лет включительно (69,6 %), при этом в данной возрастной категории также выявлено наибольшее число пациентов с ТГВ (180 (72,581 %) из 248 пациентов; U-test $p = 0,05$) как

Таблица 3. Распределение пациентов с симптоматическими тромбозами глубоких вен по основному заболеванию и полу

Table 3. Distribution of patients with symptomatic deep vein thrombosis by primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	n	Распространенность симптоматических тромбозов глубоких вен, % Symptomatic deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчики, n Boys, n	Девочки, n Girls, n	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	p, χ^2
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	49	6,08	29	20	1,45	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	13	3,50	7	6	1,17	0,8248
Другой лейкоз Other leukemia	0	0	0	0	—	—
Лимфома Lymphoma	35	7,71	23	12	1,92	0,5178
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	12	5,80	7	5	1,4	0,8712
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	23	9,27	16	7	2,29	0,5324
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	2	12,5	2	0	—	0,7983
Апластическая анемия Aplastic anemia	6	3,17	3	3	1,0	0,7256
Гистиоцитоз Histiocytosis	5	4,46	2	3	0,67	0,7556

Примечание. Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.

Note. Comparison with patients without deep vein thrombosis.

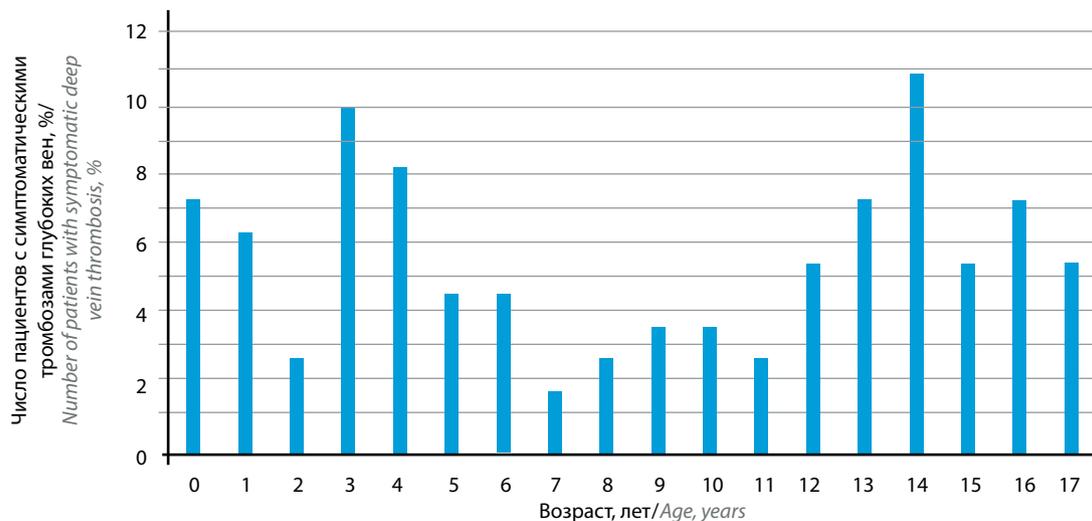


Рис. 3. Распределение пациентов с симптоматическими тромбозами глубоких вен по возрасту

Fig. 3. The distribution of patients with symptomatic deep vein thrombosis by age

симптоматических (30 (61,224 %) из 49 пациентов), так и асимптоматических (158 (74,178 %) из 213 пациентов). Однако при проведении анализа распространенности ТГВ, аТГВ и сТГВ по отдельности выявлено, что частота тромбозов относительно возраста разли-

чается: наибольшее количество ТГВ, аТГВ и сТГВ отмечено среди пациентов в возрасте до 1 года (максимум частот в 2 раза больше, чем у пациентов в возрасте 2–9 лет; $p = 0,027$) и старше 10 лет. Так, среди 21 пациента с ОЛЛ в возрасте до 1 года ТГВ был выявлен

Таблица 4. Распределение пациентов с асимптотическими тромбозами глубоких вен по основному заболеванию и полу

Table 4. Distribution of patients with asymptomatic deep vein thrombosis by primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	<i>n</i>	Распространенность асимптотических тромбозов глубоких вен, % Asymptomatic deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчи- ки, <i>n</i> Boys, <i>n</i>	Девочки, <i>n</i> Girls, <i>n</i>	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	<i>p</i> , χ^2
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	213	26,43	119	94	1,27	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	47	12,67	24	23	1,04	0,9722
Другой лейкоз Other leukemia	1	7,14	1	0	—	—
Лимфома Lymphoma	57	12,56	30	27	1,11	<0,05
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	24	11,65	12	12	1,0	0,2702
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	33	13,31	18	15	1,2	<0,05
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	1	6,25	0	1	0	—
Апластическая анемия Aplastic anemia	9	4,76	8	1	8,0	0,0438
Гистиоцитоз Histiocytosis	9	8,04	2	7	0,29	0,2272

Примечание. Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.

Note. Comparison with patients without deep vein thrombosis.

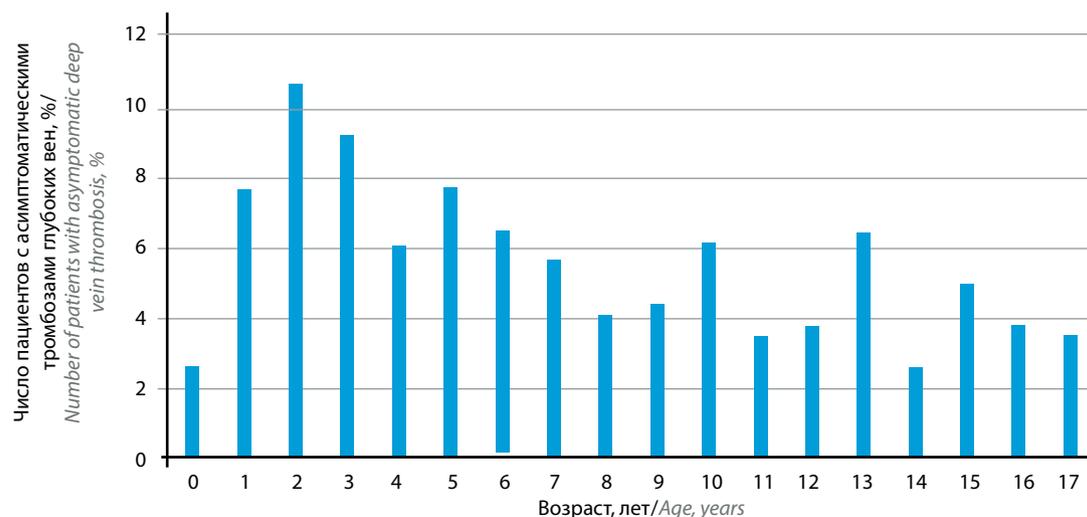


Рис. 4. Распределение пациентов с асимптотическими тромбозами глубоких вен по возрасту

Fig. 4. The distribution of patients with asymptomatic deep vein thrombosis by age

у 9 (42,857 %). При этом в данной возрастной группе наблюдалось наибольшее число пациентов с сТГВ ($n = 4$ (19,048 %)). У детей с ОЛЛ в возрасте 10 лет и старше ($n = 245$) зарегистрирована наивысшая частота сТГВ, особенно у пациентов в возрасте 14 (11,429 %),

16 (17,391 %) и 17 (10,526 %) лет. Интересно, что в 2 последних возрастных группах также была отмечена высокая частота аТГВ — 34,783 % пациентов в возрасте 16 лет и 36,842 % пациентов в возрасте 17 лет, что в 1,5 раза выше, чем у пациентов от 0 до 15 лет.

Пик заболеваемости МЛ приходится на возраст 0–2 лет включительно (32,35 % всех пациентов с МЛ). В данной возрастной группе было выявлено 34,48 % всех пациентов, у которых наблюдался ТГВ, однако при проведении анализа распространенности ТГВ, аТГВ и сТГВ относительно возраста различий в распространенности тромботических эпизодов не обнаружено. Так, распространенность ТГВ при МЛ представлена неравномерно: наибольшая частота ТГВ отмечена в возрасте 5 (26,67 %), 7 (30,77 %) и 13 (31,82 %) лет (U -test $p < 0,05$). Распространенность сТГВ также распределена неравномерно и не соответствует таковой при ТГВ в целом: наибольшее количество эпизодов сТГВ зарегистрировано у детей в возрасте 16 лет (9,09 % пациентов). В среднем сТГВ встречается у 3,5 % пациентов с МЛ. Интересно, что у детей в возрасте 7–12 ($n = 88$) и 15 ($n = 30$) лет не выявлено ни одного случая сТГВ. Распространенность аТГВ также была крайне неоднородна и колебалась от 0 (4, 9 и 16 лет) до 30,77 % (7 лет).

По результатам проведенного анализа наибольшее число пациентов с лимфомами относились к возрастной группе старше 11 лет (U -test $p < 0,05$). В этой группе зарегистрировано 61,23 % всех пациентов с лимфомами, распространенность пациентов с ТГВ также в целом соответствует таковой у пациентов с лимфомами и составляет 60,71 %. При этом заболеваемость лимфомами у пациентов до 2 лет включительно представлена единичными случаями. Создается впечатление, что частота всех ТГВ относительно стабильна и не зависит от возраста, тогда как сТГВ встречаются чаще среди пациентов в возрасте 3, 4, 7 лет и лиц старше 11 лет. Так, распространенность сТГВ наиболее высока у детей в возрасте 7 (11,77 % пациентов с лимфомами) и старше 11 лет, где достигает 11,67 % у пациентов в возрасте 14–15 лет (U -test $p < 0,05$). При этом у пациентов с НХЛ наблюдается 2 пика распространенности сТГВ – в возрасте 4–7 и 13–15 лет, а у пациентов с ЛХ – в возрасте старше 9 лет, где она достигает 16,67 %. Интересно, что при ЛХ сТГВ не встречаются у пациентов младше 9 лет. При этом в среднем частота сТГВ у детей с НХЛ больше, чем у пациентов с ЛХ (7,26 % против 4,37 %; U -test $p < 0,05$), и достигает 18,18 % среди детей в возрасте 13 и 15 лет. При НХЛ сТГВ не встречаются в возрасте младше 3 лет.

Возникновение ТГВ при АА не зависит от возраста. В среднем у 3,18 % пациентов с АА встречались сТГВ, однако далеко не во всех возрастных группах. Наибольшая частота сТГВ выявлена у пациентов в возрасте 1 года (14,29 %) и 15 лет (13,33 %). Асимптоматические эпизоды также были распределены неравномерно, явной тенденции к преобладанию в каком-либо возрасте не отмечено.

Более трети (68,75 %) всех пациентов с гистиоцитозами пришлось на возрастную группу младше 4 лет, где распространенность ТГВ составила 10,39 %. Кроме этого, в данной группе было зарегистрировано

60,0 % всех пациентов с сТГВ и 55,56 % с аТГВ. С учетом малочисленности групп пациентов с гистиоцитозами в возрасте старше 3 лет дальнейший анализ особенности распространенности ТГВ не проводился.

Для других групп заболеваний (другие лейкозы и другие ЗЗК) анализ распространенности ТГВ относительно возраста не проводили вследствие малого числа пациентов в выборках.

Обсуждение

По нашим данным, это первое выполненное на территории России и одно из наиболее крупных исследований в мире, посвященных распространенности ТГВ у детей и подростков, получающих терапию по поводу ЗЗК или аплазии кроветворения, с дифференцировкой сТГВ и аТГВ.

В настоящем анализе ТГВ был выявлен у 21,87 % пациентов, что на 3 порядка больше, чем в популяции детей без ЗЗК, по данным метаанализов [13].

Нозологическая структура пациентов, включенных в исследование, сходна с таковой в более ранних работах, и ее анализ продемонстрировал наибольшую распространенность ТГВ у детей с ОЛЛ (30,77 %), что подтверждается результатами зарубежных исследований [11]. При этом частота развития аТГВ в 4 раза выше, чем сТГВ, что также подтверждается данными литературы [14]. Стоит отметить, что распространенность сТГВ и аТГВ при ОЛЛ сильно различается в зарубежных и российских исследованиях [15, 16]. В последнем случае [16] были использованы только результаты ультразвуковых методов диагностики, а также не проводилось разделение пациентов на группы симптоматического или асимптоматического тромбоза.

Следующими по распространенности заболеваниями с тромботическими осложнениями являются лимфомы. По данным ретроспективного моноцентрового анализа U. N. Athale и соавт., частота ТГВ у пациентов с НХЛ и ЛХ составляет 11,5 и 8,7 % соответственно (соотношение НХЛ к ЛХ 1,32). Данное соотношение согласуется с полученным в нашем исследовании и равным 1,36 (22,58 и 16,50 % соответственно) [17]. Распространенность ТГВ у пациентов с лимфомами выше в нашем исследовании и по сравнению с таковой в анализе A. Schönning и соавт. Действительно, в работе коллег из Швеции оценивалась частота как аТГВ, так и сТГВ, однако указания на проведение рутинного скрининга тромбоза не приводились [18], а в работе U. N. Athale и соавт. частота аТГВ не оценивалась и были приведены данные только по сТГВ [17]. Тем не менее распространенность сТГВ в нашем анализе хотя и сопоставима, но все же выше, чем в ранее опубликованных работах [16–18]. Нами также отмечено преобладание сТГВ при НХЛ по сравнению с ЛХ, при которых наблюдалось наибольшее количество тромботических эпизодов (за исключением гетерогенной и малочисленной группы других ЗЗК). Действительно, в опубликованных работах отбирались

только пациенты с первично диагностированной ЛХ, получавшие терапию по определенному протоколу [18]. В настоящий анализ были включены данные пациентов с различными диагнозами, в том числе с рецидивирующим и рефрактерным течением основного заболевания. Безусловно, этот факт ограничивает репрезентативность проведенного исследования, тем не менее не снижает ценности полученных результатов.

В мировой литературе исследования тромбозов у детей с МЛ и гистиоцитозами немногочисленны. В нашем исследовании распространенность сТГВ с данными нозологиями ниже, чем в анализе белорусских коллег [19]. С другой стороны, нам не удалось найти публикаций, посвященных распространенности аТГВ при МЛ, гистиоцитозах и АА. По-видимому, наша работа является первой, в которой оценена распространенность аТГВ при редких заболеваниях крови.

У пациентов с ОЛЛ [20] и ЛХ [4] возраст старше 10 лет считается одним из факторов риска возникновения венозных тромбозов. В первом случае нами выявлена наивысшая частота ТГВ, особенно сТГВ, у детей, получающих лечение ОЛЛ, в возрасте до 1 года и 16–17 лет. Известно, что дети данных возрастных групп имеют более неблагоприятный прогноз и требуют интенсивных режимов лечения, сопровождающихся большим количеством осложнений [21]. Кроме этого, такая распространенность соответствует общей возрастной структуре венозных тромбозов у детей [22].

Интересны наблюдения относительно случаев тромбозов у пациентов с МЛ: неоднородная распространенность ТГВ, сТГВ и аТГВ относительно друг друга, полное отсутствие аТГВ в некоторых возрастных группах, максимальная частота аТГВ в возрасте 7 лет, а сТГВ – 7–12 и 15 лет демонстрируют крайнюю разнородность нозологической группы, представленной заболеваниями с различными биологическими характеристиками опухоли.

Более 60 % всех пациентов с лимфомами приходится на возраст старше 11 лет, что соответствует

частоте ТГВ и не противоречит данным литературы [23]. У пациентов с НХЛ сТГВ встречаются чаще, чем у детей с ЛХ, но в обеих нозологических группах случаи сТГВ не отмечаются у детей младше 3 лет и единичны у пациентов до 7–11 лет, что коррелирует с возрастом заболеваемости лимфомами.

При анализе ТГВ у пациентов с АА были выявлены наивысшие частоты сТГВ у пациентов в возрасте до 1 года (14,29 %) и 15 лет (13,33 %), что не удавалось обнаружить в предыдущих исследованиях в связи с ограниченным размером выборок [12].

Заключение

Тромбоз глубоких вен, особенно асимптоматический, является достаточно частым осложнением у детей, госпитализированных по поводу ЗК и АА. Наиболее часто ТГВ выявляется у детей с ОЛЛ (частота ТГВ – 30,77 %, сТГВ – 6,08 %, аТГВ – 26,43 %) и лимфомами (частота ТГВ – 19,82 %, сТГВ – 7,71 %, аТГВ – 12,56 %). Среди больных ОЛЛ с ТГВ было достоверно больше мальчиков, чем девочек. Также для большинства заболеваний мы выявили тенденцию к преобладанию ТГВ у детей до 3 лет (у детей 1 года – 7,38 %, 2 лет – 8,72 %, 3 лет – 9,40 %) и старше 9 лет (у детей 13 лет – 6,71 %): для пациентов с ОЛЛ – преимущественно в возрасте до 9 лет включительно, для пациентов с лимфомами – старше 11 лет.

Несмотря на выявленные тенденции, мы считаем, что полученные данные следует трактовать с осторожностью, поскольку мы не разделяли пациентов на первичных, ранее леченных, а также на пациентов с рецидивами или прогрессированием заболевания. Кроме этого, не учитывалось влияние биологии опухоли, ЦВК, инфекционных эпизодов и характера лечения пациентов. Настоящий анализ является сводным и, по нашему мнению, может служить своеобразным фундаментом для выполнения дальнейших исследований, направленных на выявление групп риска по развитию ТГВ и решение вопроса о необходимости проведения селективной тромбопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных 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. [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. *Onkohematologiya* = *Oncohematology* 2018;13(2):9–20. (In Russ.)].
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children.html>.
6. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013*. National Cancer Institute.

- Bethesda, 2016. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
7. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014;1:7–13. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2014;1:7–13. (In Russ.)].
 8. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия* 2018;97(4):30–6. [Evstratov D.A., Zharkov P.A., Pshonkin A.V. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Pediatriya = Pediatrics* 2018;97(4):30–6. (In Russ.)].
 9. Jezierska M., Stefanowicz J., Romanowicz G. et al. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(1):6–17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095. PMID: 29599667.
 10. Athale U.H., Chan A.K. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003;111(3):125–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.013. PMID: 14678808.
 11. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108(7):2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511. PMID: 16804111.
 12. Setty B.A., O'Brien S.H., Kerlin B.A. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):258–64. DOI: 10.1002/pbc.23388. PMID: 22038730.
 13. van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–81. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192. PMID: 11713446.
 14. Piovesan D., Attard C., Monagle P., Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1015–21. DOI: 10.1160/TH13-10-0827. PMID: 24522152.
 15. Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K. et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. *Cancer* 2003;97(2):508–16. DOI: 10.1002/cncr.11042. PMID: 12518376.
 16. Жарков П.А., Грачева М.А., Ройтман Е.В. и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2015;3(63):29–34. [Zharkov P.A., Gracheva M.A., Roitman E.V. et al. Prevalence of deep vein thromboses in children with oncohematological pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2015;3(63):29–34. (In Russ.)].
 17. 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.
 18. Schönning A., Karlén J., Frisk T. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res* 2017;152:64–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.011. PMID: 28249199.
 19. Lipay N.V., Zmitrovich A.I., Aleinikova O.V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res* 2011;128(2):130–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.03.014. PMID: 21492908.
 20. Grace R.F., Dahlberg S.E., Neuberger D. et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152(4):452–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x. PMID: 21210774.
 21. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):35–43. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43. [Pshonkin A.V., Rumyantseva Yu.V., Litvinov D.V. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):35–43. (In Russ.)].
 22. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.021. PMID: 15480387.
 23. Lipay N.V., Dmitriev V.V., Borisenok M.B. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Exp Oncol* 2007;29(3):231–5. PMID: 18004248.

Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Д.С. Морозова: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Д.А. Гобадзе, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова: получение данных для анализа;

Л.И. Жарикова: обзор публикаций по теме статьи;

А.В. Пшонкин: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;

Г.А. Новичкова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

P.A. Zharkov: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;

D.S. Morozova: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;

D.A. Gobadze, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova: obtaining data for analysis;

L.I. Zharikova: reviewing of publications on the article's topic;

A.V. Pshonkin: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic;

G.A. Novichkova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.А. Жарков/P.A. Zharkov: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Д.А. Гобадзе/D.A. Gobadze: <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>

Д.А. Евстратов/D.A. Evstratov: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Д.В. Федорова/D.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

А.В. Пшонкин/A.V. Pshonkin: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Г.А. Новичкова/G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

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. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

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

Молекулярно-генетические характеристики *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенных от больных гемобластозами при цитостатической терапии

А.Г. Коробова, С.А. Хрульнова, К.С. Тандилова, А.А. Новикова, Г.А. Клясова

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

Контакты: Анна Геннадьевна Коробова atalofeeva@yandex.ru

Цель исследования – изучить генетическое родство изолятов *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), выделенных со слизистой оболочки кишечника от больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при первом поступлении в стационар и в процессе цитостатической терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2013–2014 гг.) были включены 73 больных (медиана возраста 39 лет), из них 25 больных острыми миелоидными лейкозами и 48 больных лимфомами. Период наблюдения составил 96 дней. Материалом исследования были изоляты *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенные со слизистой оболочки прямой кишки. Детекцию БЛРС проводили фенотипическими методами, генов *bla*_{CTX-M} и *bla*_{TEM} – методом полимеразной цепной реакции, генотипирование – методом ERIC (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus) полимеразной цепной реакции.

Результаты. Изоляты *E. coli* с продукцией БЛРС были выделены у 39 (53 %) из 73 больных, из них у 12 (16 %) – при первом поступлении, у 27 (37 %) – в период цитостатической терапии. Гены *bla*_{CTX-M} были определены у 67 % изолятов *E. coli*, *bla*_{TEM} – у 41 %, оба гена – у 26 %. Среди 12 БЛРС-положительных *E. coli*, выделенных при первом поступлении в стационар, не было выявлено генетически родственных изолятов. У 16 (59 %) из 27 изолятов, полученных в процессе пребывания в стационаре, отмечено наличие генетического родства. Генетически родственные изоляты были выделены от больных, находившихся на лечении не только в одном, но и в разных отделениях, и характеризовались наличием как идентичных, так и разных детерминант устойчивости.

Заключение. Исследование доказало возможность передачи изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, от одного больного к другому в период их пребывания в стационаре.

Ключевые слова: β-лактамазы расширенного спектра, *Escherichia coli*, генотипирование, колонизация слизистой оболочки кишечника, гемобластозы

Для цитирования: Коробова А.Г., Хрульнова С.А., Тандилова К.С. и др. Молекулярно-генетические характеристики *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенных от больных гемобластозами при цитостатической терапии. Онкогематология 2019;14(1):31–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-31-39

Molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* collected from patients with hematological malignancies during chemotherapy cycles

A. G. Korobova, S. A. Khurulnova, K. S. Tandilova, A. A. Novikova, G. A. Klyasova

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

Objective: to evaluate the genetic relatedness of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolated from the gut in patients with acute myeloid leukemia and lymphoma at admission and during chemotherapy cycles.

Materials and methods. The prospective study (2013–2014) included 73 patients (median age 39 years) with acute myeloid leukemia ($n = 25$) and lymphoma ($n = 48$). The follow-up period lasted for 96 days. ESBL-producing *E. coli* isolated from the gut were included in this study. ESBL-production was confirmed by phenotypic tests, *bla*_{CTX-M} and *bla*_{TEM} genes were detected by polymerase chain reaction, and genotyping was performed by ERIC (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus) polymerase chain reaction.

Results. ESBL-producing *E. coli* were detected in 39 (53 %) of 73 patients: of them 12 (16 %) patients were colonized at admission and 27 (37 %) patients – during chemotherapy cycles. Gene *bla*_{CTX-M} was detected in 67 % of *E. coli*, *bla*_{TEM} – in 41 %, both genes – in 26 %. There was no genetically related ESBL-producing *E. coli* among 12 isolates detected at admission. Genetic relatedness was detected in 16 (59 %) of 27 isolates obtained during a hospital stay. Genetically related ESBL-producing *E. coli* were isolated from patients hospitalized in the same and different departments, these isolates were characterized by the presence of both identical and various determinants of resistance.

Conclusion. Our data demonstrated the possibility of patient-to-patient transmission of ESBL-producing *E. coli* isolated from the gut during a hospital stay.

Key words: extended spectrum β-lactamases, *Escherichia coli*, genotyping, colonization of gut, hematological malignancies

For citation: Korobova A.G., Khrulnova S.A., Tandilova K.S. et al. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* collected from patients with hematological malignancies during chemotherapy cycles. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):31–9.

Введение

Нозокомиальные инфекции являются серьезной проблемой современного здравоохранения по причине увеличения периода госпитализации больных и их летальности. Неудачи в лечении этих инфекций часто обусловлены приобретенной устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам. Потенциальным резервуаром полирезистентных микроорганизмов в стационаре могут быть как сами больные с инфекцией или колонизацией слизистых оболочек данными бактериями, так и контаминированное медицинское оборудование и предметы ухода за больными. Существуют экзогенный и эндогенный пути инфицирования больных в стационаре. Экзогенная передача бактерий происходит от пациента к пациенту или из окружающей среды, включая употребление контаминированных продуктов. При эндогенном варианте возникает транслокация бактерий в кровотоки со слизистой оболочки кишечника, и этот путь развития инфекции преобладает у больных опухолями системы крови.

Среди полирезистентных бактерий весомую долю составляют энтеробактерии с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). По результатам многоцентрового исследования, проведенного в России в 2000–2015 гг., частота продукции БЛРС среди энтеробактерий, выделенных из гемокультуры от больных гемобластозами, была равна 41 % [1]. Одним из основных предикторов развития инфекций, вызванных БЛРС-положительными энтеробактериями, является колонизация слизистой оболочки кишечника этими бактериями [2]. При анализе 173 эпизодов инфекции, возникших у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), было выявлено, что бактериемию, вызванную продуцентами БЛРС, диагностировали только у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами с частотой 7,3 %, и не было случаев бактериемии у больных без колонизации [3]. Вероятность детекции БЛРС-положительных бактерий со слизистой оболочки кишечника в течение первых 6 мес цитостатической терапии достигала 91 % у больных ОМЛ и 84 % у больных лимфомами [4]. Среди продуцентов БЛРС, выделенных со слизистой оболочки кишечника, преобладали *Escherichia coli* (59 %).

Цель исследования – изучение генетического родства изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных со слизистой оболочки кишечника от больных ОМЛ и лимфомами при первом поступлении в стационар и в процессе цитостатической терапии.

Материалы и методы

Проспективное исследование было проведено с апреля 2013 г. по ноябрь 2014 г. в НИИЦ гематологии

и включало больных ОМЛ и лимфомами с впервые установленными диагнозами. Мониторинг колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС был выполнен у всех больных в течение 96 дней. Мазки со слизистой оболочки прямой кишки брали в течение первых 2 дней госпитализации в НИИЦ гематологии, далее каждые 7 ± 2 дня во время пребывания больного в стационаре, повторяли при очередной госпитализации.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Для идентификации брали изолированные колонии микроорганизмов. Ионизацию бактериальных белков осуществляли с помощью специального реагента – матрицы (α -циано-4-гидроксикоричная кислота и раствор, содержащий 50 % ацетонитрила и 2,5 % трифторуксусной кислоты). Идентификацию бактерий проводили в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения Bruker Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). Результат учитывали по данным значения коэффициента видовой идентификации. Результаты считали достоверными, если коэффициент совпадения (Score) имел значение от 2,0 и выше. До проведения молекулярных исследований изоляты хранили при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 20 % глицерина.

Детекцию БЛРС у всех энтеробактерий, выделенных со слизистой оболочки прямой кишки, проводили на хромогенной селективной среде CHROMagar™ESBL и далее подтверждали методом «двойных дисков» согласно методическим рекомендациям МУК 4.21890–04 [5]. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC®25922 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603.

Наличие генов резистентности bla_{TEM} и $bla_{\text{CTX-M}}$ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов (Литех, Россия).

Для определения генетического родства изолятов энтеробактерий с продукцией БЛРС был применен метод ERIC (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus) ПЦР с использованием праймера ERIC1 (3'-CACTTAGGGGTCCTCGAATGTA-5') [6]. Полученные продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле в трис-ацетатном-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) буфере. В качестве стандарта молекулярных длин использовали ДНК-маркер 100bp GeneRuler™ (Thermo Fisher Scientific, США). Для кластерного анализа

ПЦР-профилей и построения дендрограммы применяли программное обеспечение GeI (GeI v. 1.3) [7] с использованием метода невзвешенных попарных средних (UPGMA) с коэффициентом Dice, толерантность 1,5 %. Дискриминирующую способность метода типирования оценивали с помощью индекса Хантера–Гастона (D) [8]. Изоляты считали генетически родственными, если коэффициент сходства между ними составлял ≥ 80 %.

Результаты

В исследование были включены 73 больных в возрасте 17–76 лет (медиана 39 лет), из них 25 (34 %) больных ОМЛ и 48 (66 %) больных лимфомами. Больным ОМЛ были проведены курсы цитостатической терапии по программе «7 + 3», больным лимфомами – курсы блоковой терапии по протоколу NHL-BFM-90 или mNHL-BFM-90 (46 %) и ECHOP (42 %) [9]. За 96 дней наблюдения изоляты *E. coli* с продукцией БЛРС были выявлены у 39 (53 %) из 73 больных, из них у 12 (16 %) при первом поступлении в НМИЦ гематологии, у 27 (37 %) в период цитостатической терапии. В течение 96 дней мониторинга неоднократное выделение со слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительных *E. coli* было у 37 (95 %) из 39 больных, однократное – у 2 (5 %). Первые изоляты *E. coli*, продуцирующие БЛРС, были представлены у 31 (79,5 %) из 39 больных в монокультуре, а у 8 (20,5 %) – в сочетании с другими видами продуцентов БЛРС (*K. pneumoniae* (n = 5), *Klebsiella oxytoca* (n = 2), *Citrobacter* spp. (n = 1)). В процессе мониторинга БЛРС-положительные *E. coli* продолжали выделять в монокультуре только у 11 (35 %) из 31 больного, а у 18 (58 %) пациентов произошло добавление новых видов продуцентов БЛРС (*K. pneumoniae* (n = 9), *Enterobacter* spp. (n = 7), *Citrobacter* spp. (n = 3), *K. oxytoca* (n = 2)).

У всех изолятов *E. coli* (n = 39) с продукцией БЛРС было проведено определение генов *bla*_{CTX-M} и *bla*_{TEM}. Наличие хотя бы одного из исследуемых генов отмечалось у 32 (82 %) из 39 БЛРС-положительных изолятов *E. coli*, сочетание генов – у 26 % изолятов (табл. 1). Гены *bla*_{CTX-M} преобладали и были выявлены у 67 % изолятов, причем у 41 % изолировано.

Дальнейший этап исследования включал генотипирование *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных при первом поступлении в НМИЦ гематологии и в процессе цитостатической терапии. При генотипировании 12 БЛРС-положительных изолятов *E. coli*, выделенных при первом поступлении, не было выявлено генетически родственных изолятов, и коэффициент сходства между ними варьировал от 50 до 75 % (рис. 1).

Далее было проведено генотипирование 27 изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных в течение 96 дней мониторинга в период цитостатической терапии и пребывания больных в стационаре (рис. 2). В результате анализа определено 16 (59 %) генетически

Таблица 1. Гены β-лактамаз у *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (n = 39), выделенных со слизистой оболочки кишечника от больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами, в течение 96 дней мониторинга

Table 1. β-lactamase genes among extended spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli* (n = 39) isolated from gut in patients with acute myeloid leukemia and lymphoma during 96 days

Гены β-лактамаз β-lactamase genes	n	%
<i>bla</i> _{TEM}	6	15
<i>bla</i> _{CTX-M}	16	41
<i>bla</i> _{CTX-M} + <i>bla</i> _{TEM}	10	26
Всего <i>bla</i> _{TEM} Total <i>bla</i> _{TEM}	16	41
Всего <i>bla</i> _{CTX-M} Total <i>bla</i> _{CTX-M}	26	67
Не определены <i>bla</i> _{CTX-M} и <i>bla</i> _{TEM} <i>bla</i> _{CTX-M} and <i>bla</i> _{TEM} not detected	7	18

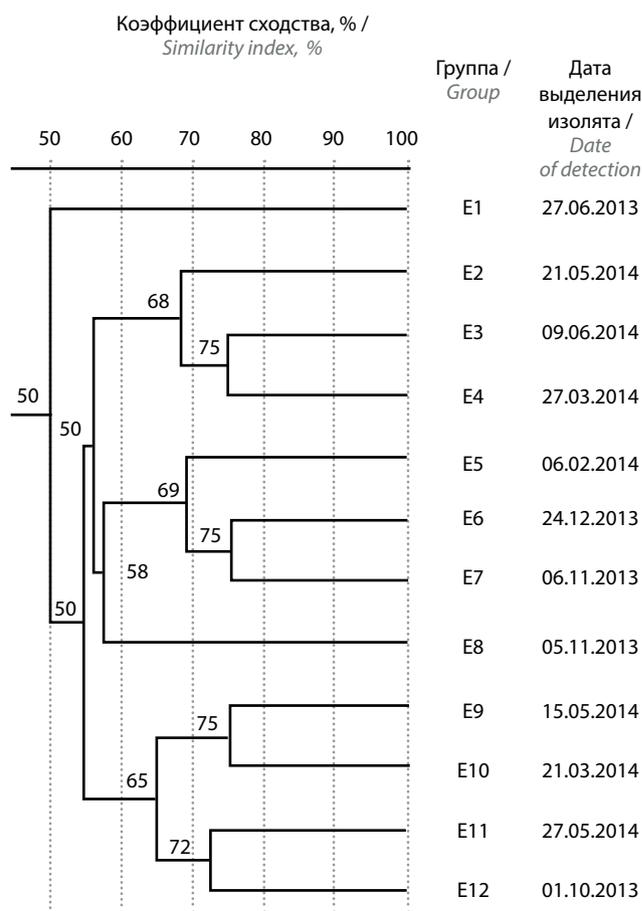


Рис. 1. Результаты генотипирования *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (n = 12), выделенных при первом поступлении в НМИЦ гематологии. Горизонтальная ось (коэффициент сходства) отражает степень генетического родства изолятов

Fig. 1. The results of genotyping of extended spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli* (n = 12) detected at admission in National Research Center for Hematology. Horizontal axis (similarity index) revealed the genetic relationship of isolates

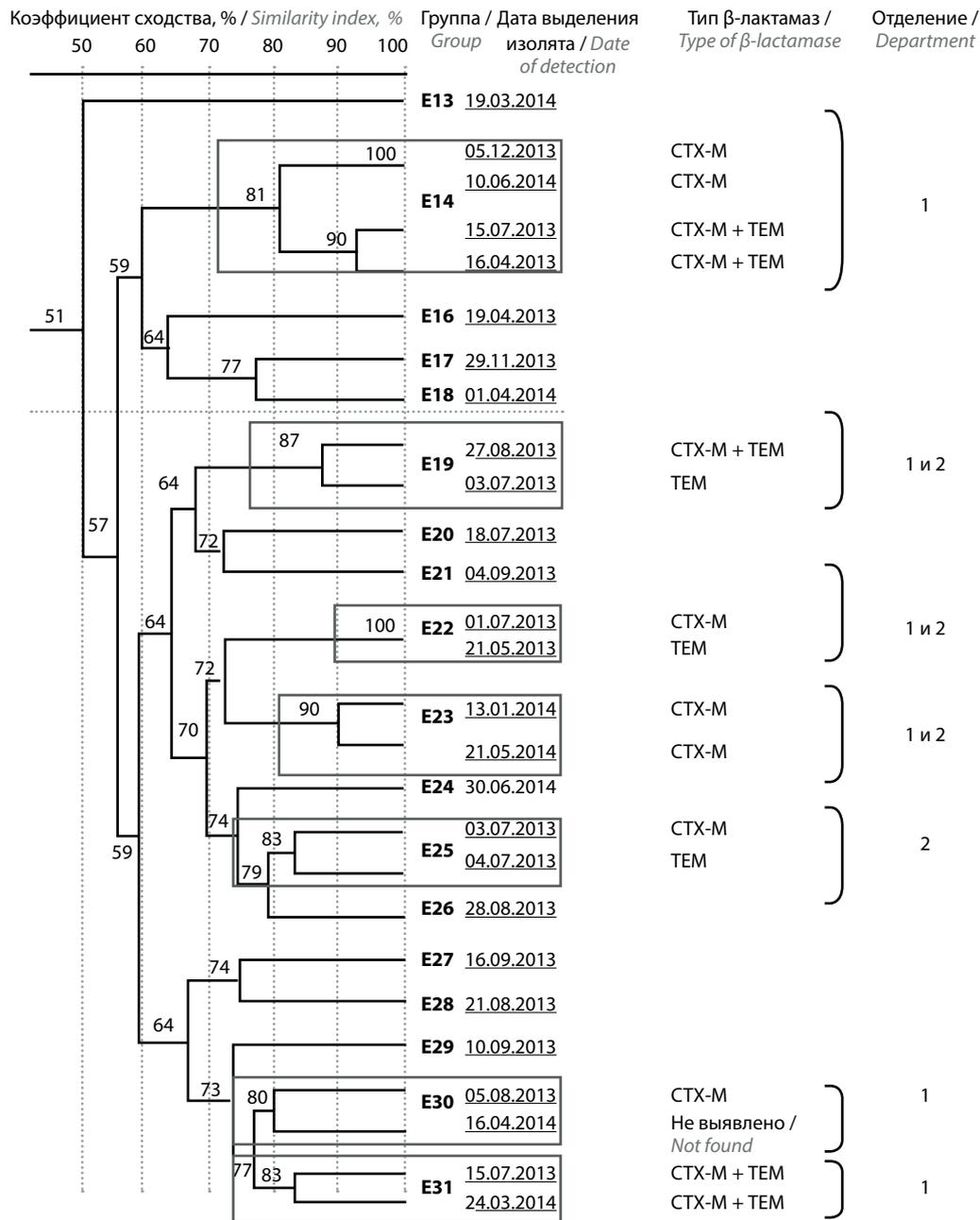


Рис. 2. Результаты генотипирования *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра ($n = 27$), выделенных при цитостатической терапии в течение 96 дней мониторинга. В прямоугольные рамки обведены изоляты с коэффициентом сходства $\geq 80\%$. Квадратными скобками обозначены отделения, в которых были выделены генетически родственные изоляты. Дискриминирующая способность метода 0,9658

Fig. 2. The results of genotyping of extended spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli* ($n = 27$) detected during chemotherapy cycles (96 days of monitoring). Frames mark isolates with similarity index $\geq 80\%$. Square brackets mark departments in which genetically related isolates were detected. Discriminatory power of the method was 0.9658

родственных изолятов, объединенных в 7 групп с коэффициентом сходства $\geq 80\%$, которые содержали от 2 (E19, E22, E23, E25, E30, E31) до 4 (E14) изолятов (табл. 2). Медиана времени от первого поступления больных в НИИЦ гематологии до детекции БЛРС-положительных *E. coli*, входящих в состав генетически родственных групп ($n = 16$), составила 40,5 дня (8–89 дней), генетически неродственных изолятов ($n = 11$) – 38 дней (8–82 дней). Интервал детекции генетически родственных изолятов внутри группы варьировал от 1

дня (E25) до 1 года 2 мес (E14). Изоляты, входящие в генетически родственные группы, были выделены у 12 (67 %) из 18 больных лимфомами и у 4 (44 %) из 9 больных ОМЛ, различия статистически незначимые.

В нашем исследовании генетически родственные *E. coli* с продукцией БЛРС были получены от больных, находившихся на лечении не только в одном отделении, но и в разных, у них были определены как идентичные, так и различные комбинации генов bla_{CTX-M} и bla_{TEM} . Генетически родственные изоляты, входящие

Таблица 2. Генетически родственные изоляты *Escherichia coli* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенные из мазков со слизистой оболочки кишечника в период цитостатической терапии

Table 2. Genetically related extended spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli* isolated from gut during chemotherapy cycles

Группа, включающая генетически родственные изоляты Genetically related group	Число изолятов Number of isolates	Коэффициент сходства, % Similarity index, %
E14	4	93–100
E22	2	100
E23	2	90
E19	2	87
E25	2	83
E31	2	83
E30	2	80

в состав 4 (57 %) из 7 групп (E14, E25, E30, E31), были выделены от больных, находившихся на лечении в одном отделении, а 3 (43 %) группы (E19, E22, E23) включали изоляты от больных из разных отделений. В 2 (29 %) из 7 групп (E23, E33) у БЛРС-положительных изолятов *E. coli* были определены идентичные детерминанты устойчивости, а в 5 (71 %) группах (E14, E19, E22, E25, E30) были выявлены отличия. В группе E30 один из изолятов имел СТХ-М тип β-лактамаз, а у другого отсутствовали исследуемые гены. Различные комбинации генов β-лактамаз были отмечены в том числе и среди изолятов, имеющих коэффициент сходства 100 %. Так, в группу E22 вошли генетически родственные изоляты с разными генами β-лактамаз, у одного из них были определены гены *bla*_{СТХ-М}, у другого — гены *bla*_{ТЕМ}. Интервал детекции между этими изолятами составил 40 дней.

Обсуждение

Частота колонизации слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС является вариабельной у разных категорий больных. В данном исследовании у больных гемобластозами частота колонизации слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительными *E. coli* составила 16 % при первом поступлении в стационар (до начала цитостатической терапии) и возросла до 53 % в течение 96 дней мониторинга во время цитостатического лечения. Другими исследователями также было зарегистрировано увеличение доли больных с колонизацией энтеробактериями с продукцией БЛРС во время пребывания их в стационаре. Так, исследователями из Испании отмечено увеличение случаев детекции колонизации БЛРС-положительными бактериями с 14,3 % при поступлении до 31,8 % на момент завершения лечения [10].

В нашем исследовании большинство *E. coli* с продукцией БЛРС (67 %) были продуцентами β-лактамаз типа СТХ-М. Преобладание генов *bla*_{СТХ-М} среди энтеробактерий с продукцией БЛРС отмечено в российских [11] и международных [12] исследованиях. Глобальное распространение β-лактамаз типа СТХ-М связано как с распространением эпидемических клонов БЛРС-продуцирующих бактерий, например *E. coli* ST131, так и с горизонтальной передачей детерминант устойчивости между микроорганизмами с помощью мобильных генетических элементов [12].

Интересно отметить, что у 58 % больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительными *E. coli* в процессе мониторинга происходило добавление других видов продуцентов БЛРС. В исследовании E. Titelman и соавт. при мониторинге колонизации слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС в течение 12 мес после регистрации инфекционного эпизода появление дополнительных видов БЛРС-положительных бактерий было отмечено у 7 (11 %) из 61 больного, находившегося на лечении в университетском госпитале в Стокгольме [13]. Колонизация слизистой оболочки кишечника несколькими видами продуцентов БЛРС может свидетельствовать как об обмене генами между микроорганизмами, так и о приобретении новых штаммов энтеробактерий с продукцией БЛРС в процессе пребывания больного в стационаре.

Немалое значение в распространении полирезистентных микроорганизмов в стационаре имеет экзогенная передача штаммов от одного больного к другому, и в рамках нашего исследования было проведено изучение генетических характеристик изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных со слизистой оболочки прямой кишки при первом поступлении больного в стационар и в процессе цитостатической терапии. При генотипировании изолятов, выделенных от больных при первом поступлении в центр, не выявлено генетического сходства между БЛРС-положительными *E. coli*. Отсутствие генетически родственных изолятов БЛРС-положительных *E. coli* свидетельствовало о разных источниках колонизации слизистой оболочки прямой кишки этими микроорганизмами. В то время как среди БЛРС-положительных *E. coli*, выделенных в процессе цитостатической терапии в течение 96 дней мониторинга, было детектировано 59 % генетически родственных изолятов, объединенных в 7 групп. Детекция генетически родственных изолятов была не только от больных, находившихся в одном отделении, но и в разных отделениях, часть изолятов имела разные детерминанты устойчивости.

Возможность передачи полирезистентных изолятов от одного больного к другому во время госпитализации была отмечена и другими исследователями. Так, в многопрофильном стационаре в Швейцарии была проанализирована колонизация продуцентами БЛРС

у 133 больных, находившихся в одной палате с пациентами, имевшими инфекцию или колонизацию БЛРС-положительными бактериями, с медианой совместного пребывания 3 дня (1–37 дней) [14]. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС появилась у 7 (5,3 %) из 133 больных, но из них только 2 изолята были генетически родственны изолятам, выделенным от больных, имевших ранее колонизацию данными бактериями. Таким образом, передача продуцентов БЛРС от одного больного к другому была подтверждена при генотипировании только у 2 (1,5 %) из 133 больных после 8 дней совместного пребывания их в одной палате. Исследователи продемонстрировали возможность передачи изолятов от одного пациента к другому, но в то же время сделали вывод о том, что обмен микроорганизмами между пациентами не является ведущим фактором распространения энтеробактерий с продукцией БЛРС в стационаре. Авторами этого исследования было высказано сомнение о необходимости изоляции пациентов с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Однако следует отметить, что в этой работе медиана времени госпитализации больных была короткой и составила всего 3 дня, и можно предположить, что при увеличении периода госпитализации вероятность обмена бактериями между больными может возрастать. Непрерывное пребывание в стационаре больных гемобластозами, особенно острыми лейкозами, может достигать нескольких месяцев, и по нашим данным, медиана детекции изолятов, входящих в генетически родственные группы, составила 40,5 дня от момента первого поступления больных в стационар. По результатам наших исследований, опубликованным ранее, непрерывное пребывание больного в стационаре (медиана 70 дней) являлось статистически значимым фактором риска колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС ($p = 0,002$) [4]. Вполне определенно, что при длительной, неоднократной госпитализации больных в стационар возрастает риск передачи полирезистентных бактерий от одного больного к другому и создаются условия для обмена генетической информацией между микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Генетически родственные изоляты энтеробактерий могут обладать разными наборами генов резистентности, расположенных на плаزمиде. В данной работе в 5 (71 %) из 7 генетически родственных групп были определены различные комбинации изучаемых генов bla_{CTX-M} и bla_{TEM} . Наличие разных генов β -лактамаз у генетически родственных энтеробактерий с продукцией БЛРС было отмечено и другими исследователями. Так, в исследовании А. Apisarnthanarak и соавт. было выделено 6 попарно генетически родственных изолятов, из них 2 изолята *K. pneumoniae* имели разные гены резистентности, у одного было сочетание

$bla_{CTX-M-14}$ и bla_{SHV-12} , а у другого — $bla_{CTX-M-15}$ и bla_{SHV-12} [15].

В рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) отражены меры инфекционного контроля, которые необходимо соблюдать при выявлении колонизации слизистой оболочки кишечника разными видами БЛРС-положительных бактерий в случае эндемичной ситуации в стационаре и при эпидемической вспышке [16]. Согласно этим рекомендациям ситуация считается эндемичной, когда не наблюдается существенного увеличения частоты случаев инфекций или колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными бактериями, а также отсутствует подтверждение о наличии единого источника инфицирования такими микроорганизмами. В этих случаях для предупреждения распространения БЛРС-положительных бактерий необходимо строго соблюдать правила гигиены рук, меры предосторожности при контакте с больными, имеющими колонизацию или инфекцию, вызванную продуцентами БЛРС, осуществлять строгий контроль над назначением антибиотиков. К мерам предосторожности при контакте с носителями энтеробактерий с продукцией БЛРС эксперты ESCMID относят применение одноразовых халатов и перчаток, а также использование одноразовых медицинских предметов, включая манжеты тонометров и стетоскопы.

Для эпидемической вспышки характерно внезапное существенное увеличение числа инфекций, обусловленных полирезистентными бактериями, которые ранее выявляли в конкретном стационаре или их регистрация констатирована впервые. В этих случаях перечень необходимых мер инфекционного контроля существенно расширяется, дополнительно следует проводить мониторинг колонизации полирезистентными бактериями, регистрировать случаи инфекции, вызванные этими бактериями. Для предупреждения распространения полирезистентных микроорганизмов рекомендовано изолировать больных с инфекциями и колонизацией в отдельные палаты, проводить маркировку помещений, где находятся такие пациенты, кроме этого, необходимо выделять отдельный медицинский персонал по уходу за такими больными. Во время эпидемических вспышек необходимо проводить строгий контроль по выполнению мер дезинфекции поверхностей и медицинских предметов [16]. Одной из важных мер инфекционного контроля является обучение медицинского персонала проведению необходимых мероприятий, таких как гигиена рук, меры предосторожности при контакте с больными, регулярная дезинфекция поверхностей и медицинских предметов (тонометры, стетоскопы и др.).

Следует отметить, что в рекомендациях ESCMID изоляция пациентов с колонизацией *E. coli* с продукцией БЛРС предусмотрена только в случае эпидемической

вспышки, вызванной этими бактериями. Результаты проведенных исследований подтверждают оправданность такого подхода. Так, в 2006–2010 гг. был выполнен анализ случаев колонизации и инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, в 2 стационарах Франции [17]. В 1-й период исследования (2006–2008 гг.) в обоих лечебных учреждениях больных с инфекциями или колонизацией слизистой оболочки кишечника, вызванной продуцентами БЛРС, изолировали в отдельные палаты. Во 2-м периоде (2008–2010 гг.) в одном из стационаров пациентов с колонизацией или инфекцией, вызванной БЛРС-положительными *E. coli*, перестали изолировать в отдельные палаты. Частота случаев детекции *E. coli* с продукцией БЛРС была сопоставимой в 1-м и 2-м периодах исследования, а также не было зарегистрировано значимых различий в частоте колонизации слизистых оболочек кишечника у больных в 2 стационарах, в которых применяли разные подходы по изоляции пациентов. Таким образом, по мнению авторов, размещение пациентов в отдельных палатах не вносит значительного вклада в сдерживание распространения *E. coli* с продукцией БЛРС, в то время как необходимость такой изоляции не вызывает сомнений для предотвращения передачи метициллин-устойчивых *Staphylococcus aureus* [18], ванкомицин-устойчивых *Enterococcus* [19] и *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС.

Детекция генетически родственных изолятов у больных из разных отделений центра не исключает экзогенную передачу штаммов при участии медицинского персонала или в процессе диагностических исследований. Подтверждением возможности такой передачи было исследование, проведенное в отделении акушерства и гинекологии (г. Париж), в котором описана эпи-

демическая вспышка, вызванная *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС [20]. Источником полирезистентных бактерий оказался гель, используемый при проведении ультразвукового исследования. В этом исследовании генетически родственными были 8 БЛРС-положительных *K. pneumoniae*, выделенных из клинических образцов от больных, и 1 изолят, выделенный из геля, который использовали для ультразвуковых исследований. В нашем исследовании в 3 (43 %) из 7 генетически родственных групп вошли изоляты, выделенные от больных, находившихся на лечении в разных отделениях центра, что не исключало наличие экзогенного источника инфицирования.

Заключение

Результаты молекулярно-генетического исследования изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных со слизистой оболочки кишечника, продемонстрировали отсутствие генетического родства между изолятами, выделенными при первом поступлении в стационар и наличие генетического сходства у 59 % изолятов, выделенных в процессе цитостатической терапии и пребывания больных в стационаре. Генетически родственные изоляты, колонизирующие слизистую оболочку кишечника, были выделены не только от больных, находившихся в одном отделении, но и в разных отделениях центра, и характеризовались наличием как идентичных, так и разных детерминант устойчивости. Исследование доказало возможность экзогенной передачи штаммов от одного больного к другому во время их пребывания в стационаре. Это подтверждает необходимость соблюдения санитарно-гигиенических мероприятий, особенно среди больных, длительно пребывающих в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1067–1113. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Algorithms of diagnosing and treatment protocols of blood system diseases. Ed. V. G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1069–1113. (In Russ.)].
2. Biehl L.M., Schmidt-Hieber M., Liss B. et al. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(1):1–16. DOI: 10.3109/1040841X.2013.875515. PMID: 24495097.
3. Охмат В.А., Клясова Г.А., Коробова А.Г. и др. Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра? Онкогематология 2016;11(3):49–57. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Korobova A.G. et al. Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae carbapenems be appointed? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2016;11(3):49–57. (In Russ.)].
4. Коробова А.Г., Клясова Г.А., Охмат В.А. и др. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(3):116–23. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-116-123. [Korobova A.G., Klyasova G.A., Okhmat V.A. et al. Intestinal colonization with extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae in patients with acute myeloid leukaemia and lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2017;62(3):116–23. (In Russ.)].
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.21890–04). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2004;6:306–59. [Guidelines for Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial*

- Chemotherapy 2004;6:306–59. (In Russ.).]
- Versalovic J., Koeuth T., Lupski J.R. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res* 1991;19(24):6823–31. PMID: 1762913.
 - Heras J., Domínguez C., Mata E. et al. GelJ – a tool for analyzing DNA fingerprint gel images. *BMC Bioinformatics* 2015;16:270. DOI: 10.1186/s12859-015-0703-0. PMID: 26307353.
 - Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J Clin Microbiol* 1988;26(11):2465–6. PMID: 3069867.
 - Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с. [Program treatment of blood system diseases. Collection of diagnostic algorithms and treatment protocols of blood system diseases. Ed. V. G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. 1056 p. (In Russ.).]
 - Calatayud L., Arnan M., Liñares J. et al. Prospective study of fecal colonization by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(11):4187–90. DOI: 10.1128/AAC.00367–08. PMID: 18809942.
 - Прямчук С.Д., Фурсова Н.К., Абаев И.В. и др. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*, выделенных в России в 2003–2007 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2010;55(9–10):3–10. [Pryamchuk S.D., Fursova N.K., Abaev I.V. et al. Genetic determinants of antibacterial resistance among nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, and *Enterobacter spp.* Isolates collected in Russia within 2003–2007. *Antibiotiki i химиoterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2010;55(9–10):3–10. (In Russ.).]
 - Bevan E.R., Jones A.M., Hawkey P.M. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2145–55. DOI: 10.1093/jac/dkx146. PMID: 28541467.
 - Titelman E., Hasan C.M., Iversen A. et al. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* is common 12 months after infection and is related to strain factor. *Clinical Microbiol Infect* 2014;20(8):O508–15. DOI: 10.1111/1469-0691.12559. PMID: 24450760.
 - Tschudin-Sutter S., Frei R., Dangel M. et al. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* without contact isolation. *Clin Infect Dis* 2012;55(11):1505–11. DOI: 10.1093/cid/cis770. PMID: 22955436.
 - Apisarnthanarak A., Kiratisin P., Mundy L.M. Clinical and molecular epidemiology of healthcare-associated infections due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) – producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* that harbor multiple ESBL genes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):1026–34. DOI: 10.1086/591864. PMID: 18947321.
 - Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 1):1–55. DOI: 10.1111/1469-0691.12427. PMID: 24329732.
 - Zahar J.R., Poirel L., Dupont C. et al. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis* 2015;15:512. DOI: 10.1186/s12879-015-1244-x. PMID: 26563141.
 - Jarlier V., Trystram D., Brun-Buisson C. et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170(6):552–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.32. PMID: 20308642.
 - Aumeran C., Baud O., Lesens O. et al. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(11):1061–4. DOI: 10.1007/s10096-008-0544-0. PMID: 18612668.
 - Gaillot O., Maruéjols C., Abachin É. et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum β -lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol* 1998;36(95):1357–60. PMID: 9574705.

Вклад авторов

А.Г. Коробова: разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, выполнение молекулярных исследований, анализ и интерпретация результатов, дизайн и написание текста статьи;
 С.А. Хрульнова: разработка концепции исследования, выполнение молекулярных исследований, анализ и интерпретация результатов, участие в написании текста статьи;
 К.С. Тандилова: сбор данных, участие в написании текста статьи;
 А.А. Новикова: сбор и обработка данных;
 Г.А. Клясова: разработка концепции исследования, дизайн и написание текста статьи, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.G. Korobova: concept, data collection, molecular testing, analysis and interpretation of results, design and article writing;
 S.A. Khrulnova: concept, molecular testing, analysis and interpretation of results, participating in article writing;
 K.S. Tandilova: data collection, participating in article writing;
 A.A. Novikova: data collection;
 G.A. Klyasova: concept, design and article writing, analysis and interpretation of results, final approval of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Коробова/A.G. Korobova: <http://orcid.org/0000-0002-6268-5282>
 С.А. Хрульнова/S.A. Khrulnova: <http://orcid.org/0000-0002-1127-3333>
 К.С. Тандилова/K.S. Tandilova: <http://orcid.org/0000-0003-3414-9316>
 А.А. Новикова/A.A. Novikova: <http://orcid.org/0000-0001-5339-2675>
 Г.А. Клясова/G.A. Klyasova: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

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 подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 20.12.2018. **Принята к публикации:** 25.01.2019.

Article received: 20.12.2018. **Accepted for publication:** 25.01.2019.

Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных

Ю.В. Диникина^{1,2}, О.В. Шадривова³, М.Б. Белогурова^{1,2}, Ю.Э. Мелехина³, С.М. Игнатьева³, Т.С. Богомолова³, Э.Г. Бойченко⁴, С.А. Кулева⁵, А.С. Колбин⁴, Н.Н. Климко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де Куба, 1/28;

⁴СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 194356 Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, 40

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Представлены 2 случая инвазивного аспергиллеза (ИА) у детей с солидными опухолями, анализ регистра больных ИА и обзор научной литературы. При анализе регистра больных ИА (1997–2018 гг., 57 больных в возрасте 0–18 лет) установлено, что доля пациентов с солидными опухолями составила 15,7 %. Из них опухоли центральной нервной системы – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 % и гемангиобластома – 11,0 %. У 100 % детей и подростков с солидными опухолями ИА развился на фоне постцитостатического агранулоцитоза. Другие факторы риска – сопутствующая бактериальная инфекция (33,0 %), проведение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (22,2 %), а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (22,2 %). Хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания выполнили 77,7 % больных. Основной локализацией ИА были легкие (88,9 %), преобладающим клиническим симптомом – лихорадка (66,7 %), реже – кашель (33,4 %) и дыхательная недостаточность (33,4 %). Возбудители ИА: *Aspergillus fumigatus* (33,3 %), *Aspergillus nidulans* (33,3 %) и *Aspergillus ustus* (33,3 %). Антимикотическую терапию получили 88,9 % больных, преимущественно вориконазол – 66,7 %, комбинированную антимикотическую терапию – 33,3 %. Общая 12-недельная выживаемость детей и подростков с ИА на фоне солидных опухолей составила 77,8 %.

Ключевые слова: дети, онкология, солидные опухоли, химиотерапия, аспергиллез, инвазивный микоз

Для цитирования: Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных. Онкогематология 2019;14(1):40–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-40-48

Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis

Yu. V. Dinikina^{1,2}, O. V. Shadrivova³, M. B. Belogurova^{1,2}, Yu. E. Melekhina³, S. M. Ignatyeva³, T. S. Bogomolova³, E. G. Boychenko⁴, S. A. Kuleva⁵, A. S. Kolbin⁴, N. N. Klimko³

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;

1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia;

⁴Municipal Children Hospital №1; 14 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia;

⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 40 Vyborgskoe Shosse, Saint-Petersburg 194356, Russia

We presented two cases of invasive aspergillosis (IA) in children with solid tumors, data of IA patients register, and a literature review. In the register of patients with IA (1997–2018), we found 57 patients with IA from 0 to 18 years. It was established that the number of patients with solid tumors was 15.7 %. Background diseases were: central nervous system tumors – 33.5 %, neuroblastoma – 33.5 %, osteosarcoma – 11.0 %, Wilms tumor – 11.0 %, hemangioblastoma – 11.0 %. Chemotherapy-induced neutropenia was reported in 100 % of IA cases in children and adolescents with solid tumors. The additional risk factors were treatment in intensive care unit – 22.2 %, high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation – 22.2 %, concomitant bacterial infection – 33.0 %. Surgical intervention for the underlying disease was performed in 77.7 % of patients. The most common clinical site of IA was the lungs – 88.9 %. The predominant clinical sign was fever – 66.7 %, cough and respiratory failure were seen less frequently – 33.4 % and 33.4 %, respectively. The etiological agents of IA were *Aspergillus fumigatus* – 33.3 %, *Aspergillus nidulans* – 33.3 % and *Aspergillus ustus* – 33.3 %. 88.9 % of patients

received antimycotic therapy, voriconazole predominantly – 66.7 %. Combination therapy was used in 33.3 % of patients. The overall 12-week survival in children and adolescents with IA in case of solid tumors was 77.8 %.

Key words: children, oncology, solid tumors, chemotherapy, aspergillosis, invasive mycosis

For citation: Dinikina Yu. V., Shadrivova O. V., Belogurova M. B. et al. Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):40–8.

Введение

Интенсификация противоопухолевой терапии за последние десятилетия позволила достигнуть значимого прогресса в лечении детей с онкологическими заболеваниями [1]. Согласно данным мировой статистики, на сегодняшний день уровень 5-летней выживаемости составляет 83,4 % у детей и 84,6 % у подростков, тогда как в 1970-х годах не превышал 58 и 68 % соответственно [2]. Инфекционно-опосредованная летальность у детей в период химиоиндуцированной иммуносупрессии является актуальной проблемой, требующей оптимизации сопроводительной терапии [3]. Инвазивный аспергиллез (ИА) – жизнеугрожающее осложнение у детей с солидными новообразованиями. Количество публикаций, посвященных ИА у данной когорты больных, ограничено. В статье представлены анализ данных регистра больных ИА детей, описание 2 клинических случаев и обзор литературы.

Материалы и методы

Проведен анализ данных регистра больных ИА детей в возрасте 0–18 лет за период с 1997 по 2018 г.

Выполнен анализ научной литературы за период с 1985 г. по декабрь 2018 г., посвященной ИА у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе с солидными опухолями. Общее число публикаций, включенных в анализ, составило 17, из них в 12 оценивали случаи инвазивного микоза, в том числе ИА, только в детской популяции [4–15].

Для постановки диагноза ИА использовали критерии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [16]. Пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, фибробронхоскопию с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопическое, культуральное и серологическое исследования. Наличие галактоманна в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ.

Клинический случай 1: инвазивный аспергиллез легких у пациентки с нейробластомой группы высокого риска

Пациентка, 3 лет, фоновое заболевание: нейробластома правого надпочечника с поражением левой почки, паравертебральных мягких тканей, надключичных, подмышечных, внутригрудных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлов, костей, костного мозга, IV стадия, группа высокого риска. Nтус, Iр – статус не известен. Анамнез болезни с учетом длительности проводимой противоопухолевой терапии – 5 мес.

До момента диагностики ИА больной было проведено 4 курса интенсивной комбинированной химиотерапии (протокол NB2004, группа высокого риска). Степень



Рис. 1. Компьютерно-томографические признаки двусторонних полисегментарных инфильтративных изменений в легких у пациентки с нейробластомой
Fig. 1. Chest computed tomography scan: polysegmental infiltration in both lungs in patient with neuroblastoma

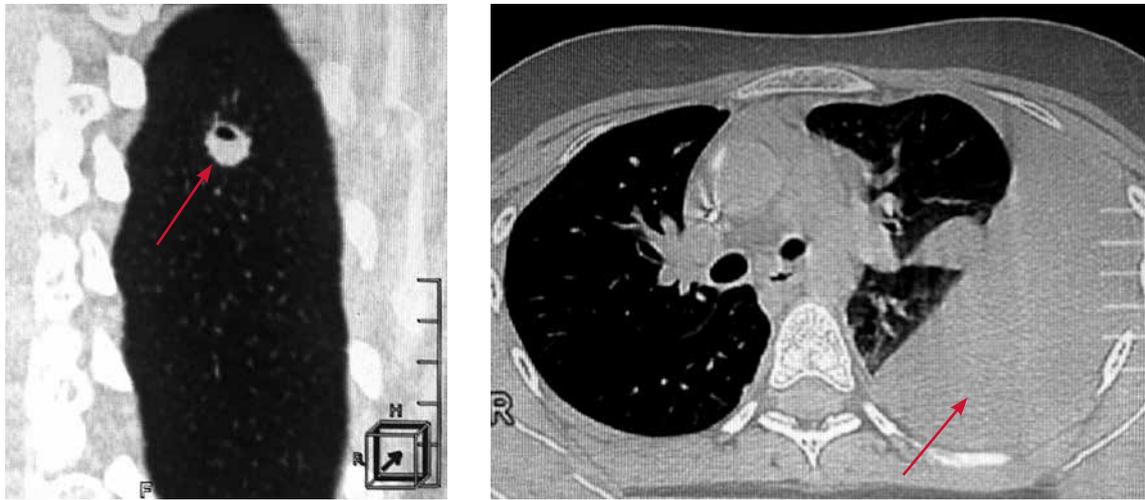


Рис. 2. Компьютерно-томографические признаки инвазивного аспергиллеза легких (стрелка) у пациентки с рецидивом медуллобластомы мозжечка
 Fig. 2. Computed tomography signs of invasive pulmonary aspergillosis (arrow) in patient with relapse of cerebellar medulloblastoma

ответа — частичная ремиссия. Согласно классификации [17] по интенсивности проводимая противоопухолевая терапия соответствовала III уровню, т. е. очень интенсивная.

На фоне проведения 5-го курса программной комбинированной химиотерапии в период постцитостатического агранулоцитоза состояние пациентки резко ухудшилось. Возник эпизод артериальной гипертензии с тахикардией, появилась одышка с нарастанием дыхательной недостаточности, потребовавшие перевода больной на искусственную вентиляцию легких.

Лабораторные параметры: нейтропения ($0,3 \times 10^9/\text{л}$), длительность агранулоцитоза до развития ИА составила 8 дней; тромбоцитопения III степени, незначительное нарастание уровня С-реактивного белка.

Эмпирически иницирована антибактериальная и антимикотическая терапия широкого спектра действия (ко-тримоксазол, меропенем, линезолид, каспофунгин).

С учетом факторов риска, клинической картины, данных КТ ОГК (двусторонняя полисегментарная пневмония) (рис. 1), положительного теста на галактоманнан в БАЛ (индекс оптической плотности 2,2) был диагностирован «вероятный» ИА с поражением легких.

В соответствии с клиническими рекомендациями [18] антифунгальная терапия продолжена с использованием внутривенной формы вориконазола.

На 12-е сутки пациентка умерла вследствие прогрессирования инфекции с развитием полиорганной недостаточности.

Клинический случай 2: инвазивный аспергиллез легких у пациентки с рецидивом медуллобластомы

Пациентка, 16 лет, фоновое заболевание: медуллобластома левого полушария мозжечка с супратенториальным распространением опухоли, $R + M_3$, состояние после комплексного лечения, рецидив I.

Проводимая противоопухолевая терапия соответствовала IV уровню, т. е. наиболее интенсивная, ввиду

комбинации используемых опций противорецидивного лечения (повторная операция, химиотерапия, высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)) [17]. Факторами риска явились многократные эпизоды химиоиндуцированного агранулоцитоза, терапия кортикостероидами.

Осложнениями высокодозной химиотерапии в период ее проведения в раннем посттрансплантационном периоде были фебрильная нейтропения, тромбоцитопения III–IV степени, токсический гепатит, панкреатит, мукозит IV степени, эпидермальный некролиз. Пациентке проводили комбинированную противомикробную терапию (сульперазон, амикацин, имипенем + циластин, ванкомицин, пиперациллин + тазобактам, липидный комплекс амфотерицина В, вориконазол).

Данные КТ ОГК: в S_6 нижней доли левого легкого выявлено полостное образование диаметром 11 мм с наличием незначительного количества содержимого, образующего горизонтальный уровень; обнаружена свободная жидкость (1500 мл) в левой плевральной полости (рис. 2).

Результаты бронхоскопии: гнойный эндобронхит. Тест на галактоманнан в плевральной жидкости и БАЛ положителен, индекс оптической плотности 5,9 и 3,19 соответственно.

Диагностировали «вероятный» ИА с поражением легких. Наличие деструкции легочной ткани в данном случае является характерным для периода восстановления абсолютного числа нейтрофилов (день +33).

На фоне внутривенной терапии вориконазолом с последующим переводом на пероральный прием достигнута полная ремиссия ИА.

В обоих клинических случаях фоновым состоянием были опухоли группы высокого риска, требовавшие проведения комбинированной противоопухолевой терапии высокой интенсивности [17]. Фактором риска в обоих случаях был постцитостатический агранулоцитоз. В соответствии с критериями EORTC/MSG

(2008) [16] на основании клинико-рентгенологической картины (характерных специфических симптомов микотического поражения легких), положительного теста на галактоманнан в БАЛ и плевральной жидкости у пациентов с факторами риска в обоих случаях был диагностирован «вероятный» ИА. Для его лечения использовали вориконазол, полный ответ на терапию достигнут в одном из представленных случаев.

Анализ данных регистра больных инвазивным аспергиллезом

Проведен ретроспективный анализ данных регистра больных ИА за период с 1997 по 2018 г. у детей в возрасте 0–18 лет (медиана 9 лет), соотношение мужского и женского пола – 2:1. Общее число зарегистрированных больных ИА составило 57, из них 9 (15,7 %) пациентов с солидными опухолями. Распределение по нозологическим формам солидных новообразований: опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 %, гемангиобластома – 11,0 %. Анализ факторов риска показал, что у 100 % пациентов ИА развился в периоде постцитостатического агранулоцитоза, у 22,2 % больных возникновению ИА предшествовало выполнение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК. Сопутствующая тяжелая бактериальная инфекция была зафиксирована у 33 % больных. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких потребовалось 22,2 % больных. Хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания выполнили у 77,7 % пациентов.

Основными клиническими проявлениями ИА были повышение температуры тела выше 38,5 °С (66,7 %), кашель и одышка (33,4 %). У 88,9 % больных диагностировали поражение легких, у 1 пациента – поражение ЦНС.

Для диагностики ИА у 88,9 % больных использовали КТ ОГК в режиме высокого разрешения. Диагностическую фибробронхоскопию с забором БАЛ провели 77,8 % пациентам. Микологическое исследование биосубстратов (БАЛ, мокрота, спинномозговая жидкость) провели 66,7 % больным, при этом положительный результат посева получен у 33,3 % больных, наличие характерного для *Aspergillus* мицелия при микроскопии выявили у 22,3 %. Возбудителями ИА были *Aspergillus fumigatus* (33,3 %), *Aspergillus nidulans* (33,3 %) и *Aspergillus ustus* (33,3 %). Положительный результат теста на галактоманнан был получен у 71,4 % пациентов.

На основании наличия факторов риска, клинических проявлений, а также результатов инструментальных, серологических и микологических исследований «вероятный» ИА был диагностирован у 88,9 % больных, «доказанный» – у 11,1 %.

Большинство пациентов (88,9 %) получали антимикотическую терапию. Лишь у 1 больного антифун-

гальную терапию не проводили в связи с прогрессированием основного заболевания и переводом в хоспис на симптоматическую терапию. Основным препаратом был вориконазол (66,7 %), реже применяли позаконазол (11,1 %) и амфотерицин В (11,1 %). Комбинированную антимикотическую терапию получали 33,3 % пациентов.

Общая 12-недельная выживаемость больных ИА с солидными опухолями составила 77,8 %.

Анализ данных литературы

Согласно международным данным частота ИА составляет 437 новых случаев на 100 тыс. (0,4 %) госпитализированных пациентов с иммуносупрессией в год, при этом определяющую роль в развитии ИА имеют фоновое заболевание и интенсивность проводимой терапии [4, 7, 19, 20].

В результате поиска литературы мы выявили 17 исследований, посвященных ИА у детей с онкологическими заболеваниями (анализ данных приведен в таблице).

В таблице отражено процентное соотношение случаев развития ИА при гемобластозах, солидных опухолях, аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), а также общая летальность от ИА в исследуемых когортах пациентов.

Из таблицы видно, что количество исследований, касающихся ИА у детей, ограничено. Численность исследуемых групп составляла от 28 до 1941 пациента (при проведении многоцентрового анализа в смешанных популяциях пациентов: дети + взрослые, различные фоновые заболевания). При статистической обработке результатов во всех исследованиях оцениваемыми параметрами были демографические, этиологические и клинические данные, при этом в большей части из них (71 %) изучили факторы риска инвазивного микоза [4–6, 8–10, 13, 14, 21–23]. Сравнение частоты развития инвазивного микоза в группах по данным проводимых исследований затруднительно ввиду различий используемых критериев включения/исключения, уровней доказательности при постановке диагноза, а также поставленных целей и задач проводимого анализа.

По совокупности проанализированных данных (см. таблицу) у пациентов с солидными опухолями частота ИА значительно ниже, чем в группах с гемобластозами и алло-ТГСК [4–15, 21–25].

Показательны результаты регистрационного исследования 346 детей, получавших интенсивную химиотерапию онкологических заболеваний без использования антиплесневой противогрибковой профилактики. ИА был зарегистрирован у 6,8 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями, частота при солидных опухолях составила 0 % [11]. По результатам оценки госпитальной базы данных 2000 г. (Kids Inpatient Database), частота случаев ИА при солидных опухолях составила 0,1 %, что является крайне низким показателем по сравнению с иными фоновыми

Анализ данных литературы по инвазивному аспергиллезу у пациентов с онкологическими заболеваниями

Reported data of invasive aspergillosis in oncology patients

Автор, источник Author, source	Возраст Age	Число больных инвазивным аспергиллезом Number of invasive aspergillosis patients	Солидные опухоли, n (%) Solid tumors, n (%)	Гемобластозы, n (%) Hematological malignancies, n (%)	Летальность, % Mortality, %
S. Abbasi et al., 1999 [8]	Дети Children	66	2 (3,0)	64 (97,0)	85
A. Al-Rezqil et al., 2009 [12]	Дети Children	23	1 (4,3)	18 (78,2)	54
A.W. Bartlett et al., 2019 [15]	Дети Children	49	4 (8,2)	45 (91,8)	19,1
A. Burgos et al., 2008 [5]	Дети Children	139	9 (6,5)	87 (62,6)	52,5
J. Dotis et al., 2007 [9]	Дети Children	90	7 (9,6)	33 (45,2)	65,4
S.P. Georgiadou et al., 2012 [4]	Дети Children	11	Нет данных No data	Нет данных No data	31
A.H. Groll et al., 1999 [11]	Дети Children	13	0	13 (100)	69
L. Klingspor et al., 2015 [24]	Дети + взрослые Children + adults	79	5 (6,3)	39 (49,3)	48
S.J. Lin et al., 2001 [21]	Дети + взрослые Children + adults	1941	31 (1,6)	842 (43,4)	58
M. Mor et al., 2011 [13]	Дети Children	10	Нет данных No data	Нет данных No data	21,7
T.F. Patterson et al., 2000 [22]	Дети + взрослые Children + adults	595	25 (4,0)	169 (28,4)	26–65
G.P. Rosen et al., 2005 [14]	Дети Children	13	Нет данных No data	Нет данных No data	85
W. Steinbach et al., 2004 [23]	Дети + взрослые Children + adults	83	9 (10,8)	54 (65,0)	66,3
S. Walmsley et al., 1993 [10]	Дети Children	39	1 (2,5)	30 (85,7)	74
R. Wattier et al., 2015 [6]	Дети Children	98	9 (9,1)	72 (73,4)	31
T. Zaoutis et al., 2006 [7]	Дети Children	666	51 (8)	381 (57)	21–44
Российский регистр 1997–2018 Russian registry 1997–2018	Дети Children	57	9 (15,7)	48 (84,3)	14

состояниями. При первичных иммунодефицитах частота ИА составляет 6,5 %, у пациентов с алло-ТГСК и ауто-ТГСК – 4,5 и 0,3 % соответственно, в случаях острого миелобластного лейкоза – 4,0 %, при химиотерапии солидных новообразований – 0,1 % [11]. Вероятнее всего указанная закономерность обусловлена меньшей длительностью эпизодов нейтропении

и менее выраженной иммуносупрессией [25]. В когортах пациентов с солидными новообразованиями случаи ИА наиболее часто регистрировали при нейробластоме, саркомах мягких тканей, опухолях ЦНС и костей (саркома Юинга) [7, 15, 25].

Тем не менее в исследовании G.P. Rosen и соавт. отмечено достоверное увеличение доли пациентов

с ИМ при солидных новообразованиях за периоды 1991–2001 и 1997–2001 гг. (53 % против 46 %; $p = 0,008$) [14]. Следует отметить, что профиль пациентов с солидными опухолями и случаями развития ИА продолжает расширяться, что в первую очередь связано с использованием более агрессивных режимов химиотерапии [21].

Результаты исследований подтверждают, что наиболее частой локализацией ИА являются легкие [4–6, 8, 11–15, 23, 24, 26, 27], мальчики болеют чаще девочек [5, 9, 15, 21].

При анализе литературы выявлены классические факторы риска развития ИА, такие как использование цитотоксичных химиотерапевтических агентов и кортикостероидов, нейтропения, а также алло-ТГСК и реакция «трансплантат против хозяина» [5–8, 28–31]. Дополнительными способствующими развитию ИА факторами являются сопутствующая патология (бронхиальная астма, сахарный диабет, бронхолегочная дисплазия), цитомегаловирусная инфекция, наличие комбинированной инфекции (пневмонии, ассоциированные с *Pneumocystis jirovecii* или *Mycobacterium avium*), а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии [4–6, 9, 21]. А. Burgos и соавт. у большей части больных отмечали агранулоцитоз ≥ 3 дней (59 %), из них у 30 % длительность составляла ≥ 30 дней, терапию кортикостероидами (проводили в 69,1 % случаев, при этом в 90,6 % >3 дней) и сопутствующие инфекции [5]. Частота сочетанных инфекционных эпизодов составила 89,2 %, при этом бактериальная, вирусная и грибковая этиология составила 55,6; 27,4 и 16,9 % соответственно [5]. Схожие данные опубликованы S. Abbasi и соавт. – у 70 % пациентов выявили комбинированную инфекцию [8]. Другими иммунными нарушениями, индуцированными цитостатической терапией и повышающими риск ИА, являются CD4+ клеточная деплеция и нарушение барьерной функции кожи и слизистых оболочек [32]. Кроме этого, длительность Т-клеточной регенерации после завершения цитостатической терапии также оказывает влияние на развитие ИА у детей [32].

Наиболее частый клинический вариант ИА – поражение легких, поэтому одним из основных методов диагностики является КТ ОГК. В большинстве случаев радиологические признаки неспецифичны, наиболее часто выявляют уплотнение легочной ткани различных размеров с нечеткими контурами (34,6 %), симптом «матового стекла» (11,0 %) и формирование очагов консолидации ткани и клиновидных инфарктов [33]. Более специфичными проявлениями считают формирование полостей (24,5 %) и симптом «серпа» (2,2 %) [5, 33]. Симптом «серпа» не характерен для пациентов с нейтропенией, но может появляться в периоде восстановления лейкопоза [33]. В некоторых исследованиях показано, что формирование полостей и симптом «серпа» чаще выявляют у детей старшей возрастной группы [5, 33, 34].

Выделение *Aspergillus* spp. при гистологическом исследовании, микроскопии или посеве материала из очагов поражения в целях верификации – «золотой стандарт» диагностики ИА, тем не менее зачастую является сложной задачей у детей в периоде постцитостатической цитопении ввиду ограничения возможностей использования инвазивных процедур. Наиболее частые возбудители ИА – *A. fumigatus* (59,0 %), *Aspergillus flavus* (15,7 %), *Aspergillus terreus* (4,7 %) и *Aspergillus niger* (4,7 %) [4, 5, 15, 20, 23, 26]. В ряде публикаций имеются данные о различной частоте выявления *A. terreus* – от 3,0 до 12,5 % [10, 23], который по сравнению с другими возбудителями ИА ассоциирован с более высоким уровнем летальности [23, 35].

Как правило, получение культуры грибов при посеве биосубстратов сопряжено с длительным временным интервалом (3–14 дней), что обуславливает отсроченное назначение патогенетической терапии [33, 36, 37], поэтому определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в БАЛ, сыворотке крови и спинномозговой жидкости является важным методом ранней диагностики ИА [6, 34, 37–39]. В исследовании А.Г. Волковой и соавт. при многофакторном анализе тест на галактоманн в БАЛ у детей после ТГСК продемонстрировал более высокие показатели чувствительности при фиксированном значении специфичности по сравнению с прямой микроскопией и посевом (83,3 и 46,3 % соответственно) [37]. В соответствии с рекомендациями ЕСММ/ЕССМID/ЕРS (2017) применение теста на галактоманн рекомендовано для диагностики ИА и оценки эффективности лечения [40].

Следует подчеркнуть, что комплексное обследование БАЛ (микроскопия, посев и тест на галактоманн) имеет наибольшую диагностическую эффективность [37].

Согласно критериям EORTC/MSG (2008) ИА классифицируют как «возможный», «вероятный» и «доказанный» в зависимости от наличия факторов риска со стороны пациента, клинических и радиологических данных, а также результатов микологических исследований [41].

В исследовании R. L. Wattier и соавт. представлено соотношение частоты использования различных методов в целях постановки диагноза инвазивного микоза, при этом КТ выполняли 74 % больных, определение галактоманна – 63 %, посев – 44 %, биопсию – 29 %, определение β -D-глюкана – 23 %. У 66 % пациентов с ИА диагноз «вероятного» ИА был установлен на основании положительного теста на галактоманн [6].

У ряда авторов приведены соотношения «доказанного» и «вероятного» ИА в исследуемых когортах: 78,4 % против 21,6 % [5]; 49 % против 51 % [6]; 6 % против 68 % [26]; 63 % против 37 % [4].

Следует подчеркнуть, что развитие ИА является неблагоприятным прогностическим фактором,

увеличивающим общую летальность у детей со злокачественными новообразованиями в 13 раз по сравнению с группой пациентов без ИА. Этот показатель различался в зависимости от нозологии, был выше у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, лимфомами, опухолями ЦНС и злокачественными новообразованиями костей [7] и был ниже у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Представленную закономерность, вероятно, можно объяснить высоким уровнем летальности в данной когорте и в случаях, не осложненных ИА [7].

В литературе обсуждаются факты необоснованного проведения антимикотической терапии пациентам при отсутствии показаний, что приводит к увеличению токсичности, нежелательным лекарственным взаимодействиям и повышению стоимости лечения. С другой стороны, поздняя диагностика и отсутствие своевременной антифунгальной терапии приводят к увеличению летальности и количества случаев посмертной диагностики ИА [42].

Уровень летальности на рубеже 2000-х годов у пациентов с ИА достигал 69–85 % [7, 8, 10]. По результатам систематического обзора, в 2001 г. авторами отмечена высокая летальность при ИА, составляющая 58 %, при этом в группе пациентов моложе 20 лет этот показатель был несколько выше и соответствовал 68,2 % [21]. В обзоре А. Burgos отражена летальность в группе пациентов с солидными опухолями и ИА, достигающая 44,4 % от числа случаев ИА у этой когорты больных [5]. Интересные данные получены J. Dotis и соавт. при анализе летальных случаев в когорте больных ИА с поражением ЦНС, при этом отмечены достоверные различия в зависимости от анализируемого периода (до 1990 г. – 82,8 %; после – 39,5 %; $p = 0,0004$) [9]. Наиболее высокий уровень летальности был выявлен у пациентов с сохраняющей-

ся нейтропенией (<500/мкл) [5, 21]. По данным российского исследования, 3-месячная выживаемость при ИА у детей с гематологическими заболеваниями до 2005 г. составила 58 %, после 2005 г. – 70 %. Вышеуказанную закономерность авторы связывают с внедрением методов ранней диагностики и началом использования вориконазола в качестве антифунгальной терапии [26].

В литературе описаны единичные клинические случаи тяжелого течения ИМ при солидных новообразованиях, подчеркнуты трудности дифференциальной диагностики и необходимость проведения агрессивной антимикотической терапии [27, 43].

Заключение

- У детей и подростков с ИА солидные опухоли составляют 15,7 % фоновых заболеваний, из них опухоли ЦНС – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 %, гемангиобластома – 11,0 %.
- У пациентов с солидными опухолями основным фактором риска развития ИА является химиоиндуцированный агранулоцитоз (100 %), дополнительные факторы риска – сопутствующая бактериальная инфекция (33,0 %), проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК (22,2 %) и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (22,2 %).
- Наиболее частая локализация ИА – легкие (88,9 %).
- Возбудители ИА – *A. fumigatus* (33,3 %), *A. nidulans* (33,3 %) и *A. ustus* (33,3 %).
- Антимикотическую терапию получали 88,9 % пациентов, преимущественно вориконазол (66,7 %), комбинированную – 33,3 %.
- Общая 12-недельная выживаемость детей и подростков с ИА на фоне солидных опухолей составила 77,8 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Craft A.W. Childhood cancer – mainly curable so where next? *Acta Paediatr* 2000;89(4):386–92. PMID: 10830445.
2. Noone A.M., Howlander N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute; Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
3. Alexander S., Pole J., Gibson P. et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *Lancet Oncol* 2015;16(16):e604–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7. PMID: 26678213.
4. Georgiadou S., Pongas G., Fitzgerald N. et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: a 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(2):125–35. DOI: 10.1093/jpids/pis042. PMID: 26619165.
5. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121(5):e1286–94. DOI: 10.1542/peds.2007-2117. PMID: 18450871.
6. Wattier R.L., Dvorak C.C., Hoffman J.A. et al. A prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):313–22. DOI: 10.1093/jpids/piu074. PMID: 26582870.
7. Zaoutis T.E., Heydon K., Chu J.H. et al. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006;117(4):e711–6. DOI: 10.1542/peds.2005-1161. PMID: 16533892.
8. Abbasi S., Shenep J.L., Hughes W.T., Flynn P.M. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1210–9. DOI: 10.1086/313445. PMID: 10524965.
9. Dotis J., Iosifidis E., Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis* 2007;11(5):381–93. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.01.013. PMID: 17509921.
10. Walmsley S., Devi S., King S. et al. Invasive Aspergillus infections

- in a pediatric hospital: a ten-year review. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(8):673–82. PMID: 8414781.
11. Groll A.H., Kurz M., Schneider W. et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses* 1999;42(7–8):431–42. DOI: 10.1046/j.1439-0507.1999.00496.x. PMID: 10546484.
 12. Al-Rezqil A., Hawkes M., Doyle J. et al. Invasive mold infections in iatrogenically immunocompromised children: An eight-year review. *Pediatr Transplant* 2009;13(5):545–52. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01056.x. PMID: 18992060.
 13. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1092–7. DOI: 10.1002/pbc.23005. PMID: 21319281.
 14. Rosen G.P., Nielsen K., Glenn S. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(3):135–40. DOI: 10.1097/01.mph.0000155861.38641.ca. PMID: 15750444.
 15. Bartlett A.W., Cann M.P., Yeoh D.K. et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children: an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(4):e27564. DOI: 10.1002/pbc.27564. PMID: 30511385.
 16. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
 17. Werba B., Hobbie W., Kazak A. et al. Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):673–7. DOI: 10.1002/pbc.21184. PMID: 17427232.
 18. Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8. PMID: 24988936.
 19. Richardson M., Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):5–24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x. PMID: 18430126.
 20. Steinbach W.J. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4):358–64. DOI: 10.1097/01.inf.0000157218.37603.84. PMID: 15818297.
 21. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):358–66. DOI: 10.1086/318483. PMID: 11170942.
 22. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M. et al. Invasive Aspergillosis. *Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. Medicine(Baltimore)* 2000;79(4):250–60. DOI: 10.1097/00005792-200007000-00006. PMID: 10941354.
 23. Steinbach W., Benjamin D., Dimitrios J. et al. infections due to aspergillus terreus: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):192–8. DOI: 10.1086/421950. PMID: 15307028.
 24. Klingspor L., Saaedi B., Ljungman P., Szakos A. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre(2005–2009). *Mycoses* 2015;58(8):470–7. DOI: 10.1111/myc.12344. PMID: 26152371.
 25. Haupt R., Romanengo M., Fears T. et al. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: A 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2413–2419. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00274-X. PMID: 11720836.
 26. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;1(3):37–43. DOI: 10.17650/2311-1267-2014-0-3-37-43. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Borzova Y.V. et al. Invasive aspergillosis in children in Saint-Petersburg. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2014;1(3):37–43. (In Russ.)].
 27. Lehmbecher T., Becker M., Schwabe D. et al. Primary intestinal aspergillosis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(5):465–6. DOI: 10.1097/01.inf.0000217475.83393.f6. PMID: 16645519.
 28. Wattier R., Ramirez-Avila L. Pediatric invasive aspergillosis. *J Fungi (Basel)* 2016;2(2). DOI: 10.3390/jof2020019. PMID: 29376936.
 29. Pana Z.D., Roilides E., Warris A. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1093/jpids/pix046. PMID: 28927200.
 30. Zaoutis T.E. Pediatric fungal infections: a conundrum in children. *J Pediatrics* 2010;156(4, Suppl 2):S47–53. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.073.
 31. Benjamin D.K., Miller W.C., Bayliff S. et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):227–34. PMID: 12005087.
 32. Lehmbecher T., Foster C., Vazquez N. et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Ped Hematol Oncol* 1997;19(5):399–417. PMID: 9329461.
 33. Steinbach W.J. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1779–87. DOI: 10.1185/03007995.2010.487793. PMID: 20513209.
 34. Steinbach W.J., Walsh T.J. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):663–78. DOI: 10.1016/j.idc.2006.06.006. PMID: 16984874.
 35. Iwen P.C., Rupp M.E., Langnas A.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1092–7. PMID: 9597234.
 36. Thomas L., Baggen L., Chisholm J., Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(4):461–72. DOI: 10.1586/eri.09.19. PMID: 19400765.
 37. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):72–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-72-76. [Volkova A.G., Popova M.O., Ekushev K.A. et al. The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(2):72–6. (In Russ.)].
 38. Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных. *Онкогематология* 2006;1(2):97–107. [Klimko N.N. Invasive aspergillosis in hematological and oncological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2006;1(2):97–107. (In Russ.)].
 39. Pfeiffer C., Fine J., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1417–27. DOI: 10.1086/503427. PMID: 16619154.
 40. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-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.
41. Tsitsikas D.A., Morin A., Araf S. et al. Impact of the revised(2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2012;50(5):538–42. DOI: 10.3109/13693786.2011.630040. PMID: 22074309.
42. Naselli A., Garaventa A., Buffa P. et al. Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review. *New Microbiol* 2016;39(3):232–4. PMID: 27284990.
43. Hamilton P., Darbyshire P.J., McKeever P., Oakhill A. Disseminated aspergillosis following radiation therapy for medulloblastoma. *Postgrad Med J* 1985;61(714):345–7. PMID: 4022869.

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 О.В. Шадринова: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 Ю.Э. Мелехина, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, Э.Г. Бойченко, С.А. Кулева: получение данных для анализа;
 А.С. Колбин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Н.Н. Клишко: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: reviewing of publications on the article's topic, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 O.V. Shadrivova: article design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 M.B. Belogurova: analysis of scientific material, analysis of the obtained data, article editing;
 Yu.E. Melekhina, S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova, E.G. Boychenko, S.A. Kuleva: obtaining data for analysis;
 A.S. Kolbin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 N.N. Klimko: article design development, analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Диникина/Yu.V. Dinikina: <http://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
 М.В. Белогурова/M.V. Belogurova: <http://orcid.org/0000-0002-7471-7181>
 А.С. Колбин/A.S. Kolbin: <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
 Н.Н. Клишко/N.N. Klimko: <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

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. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

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

Сравнительный клинко-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома

И.С. Крысанов^{1,2}, Н.Н. Климко³, В.Ю. Ермакова^{2,4}, В.С. Крысанова^{2,4,5}

¹Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²Научно-исследовательский институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де Куба, 1/28;

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

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

Контакты: Иван Сергеевич Крысанов krysanov-ivan@mail.ru

Цель исследования — сравнительный клинко-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов (ИМ) у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы. Была построена модель, учитывающая применение различных лекарственных препаратов: позаконазола, вориконазола, флуконазола. Оценку затрат на профилактику ИМ проводили с учетом прямых медицинских затрат на профилактику ИМ, терапию развившегося ИМ, пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине развившегося ИМ. Выполнены анализы «затраты—эффективность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Проанализированные данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома.

При анализе затрат на лекарственные препараты выявлены наименьшие общие затраты для профилактики ИМ с применением позаконазола — 185 745,49 руб., тогда как для флуконазола они составили 275 360,26 руб., для вориконазола — 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику ИМ — 155 017,17 и 156 393,92 руб. соответственно, а для флуконазола — затраты на терапию развившихся ИМ (168 390,45 руб.), что объясняется значительно большей частотой развития ИМ при использовании флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом. Также при применении позаконазола соотношение по показателям «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34 980,32 руб. соответственно) было наилучшим. Поскольку использование позаконазола показало наименьшие затраты и лучшую эффективность, инкрементальный показатель «затраты—эффективность» (ICER) не рассчитывался.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 114 047,27 руб. по сравнению с вориконазолом и на 89 614,76 руб. по сравнению с флуконазолом. Анализ чувствительности для результатов анализа «затраты—эффективность» продемонстрировал устойчивость модели профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +61 %.

Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИМ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом в возрасте старше 13 лет в России свидетельствуют о том, что увеличение доли позаконазола с 25 до 50 % при снижении доли вориконазола с 25 до 15 % и доли флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 48,1 млн руб.

При анализе чувствительности выявлено наибольшее влияние на результаты показателя «влияние на бюджет» изменений числа пациентов и увеличения доли позаконазола в закупках. Менее чувствительны результаты были к увеличению доли вориконазола и флуконазола.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

Ключевые слова: позаконазол, инвазивный микоз, анализ «затраты—эффективность», анализ «влияние на бюджет»

Для цитирования: Крысанов И. С., Клишко Н. Н., Ермакова В. Ю., Крысанова В. С. Сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. *Онкогематология* 2019;14(1):49–59.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-49-59

Comparative clinical and economic analysis of posaconazol (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome

I.S. Krysanov^{1,2}, N.N. Klimko³, V. Yu. Ermakova^{2,4}, V.S. Krysanova^{2,4,5}

¹Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics;
21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia;

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

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

Objective: a comparative clinical and economic analysis of posaconazole (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in Russia.

Materials and methods. A model was constructed that takes into account the use of various medications: posaconazole, voriconazole and fluconazole. Cost estimation for IM prevention was carried out considering the direct medical costs of IM prevention, IM therapy, hospital stay, therapeutic and diagnostic procedures and monitoring in case of IM. “Cost–effectiveness” and “budget impact” analyzes were performed.

Results. Based on literature data, high efficacy and safety of posaconazole for IM prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome was shown.

Cost analysis of drugs showed the lowest total costs for IM prevention with posaconazole – 185,745.49 rubles, followed by fluconazole – 275,360.26 rubles, and voriconazole – 299,792.76 rubles. At the same time, in the structure of total costs, for posaconazole and voriconazole, the cost of IM prevention prevailed – 155,017.17 rubles and 156,393.92 rubles, respectively, whereas for fluconazole – the costs of IM treatment – 168,390.45 rubles. This is due to the significantly higher incidence of IM cases in fluconazole group compared with posaconazole and voriconazole.

The use of posaconazole also showed the best ratio of cost–effectiveness for one prevented case of infection and for one extended year of the patient’s life (191,490.20 rubles and 34,980.32, respectively). Due to lowest costs and best efficiency of posaconazole, the incremental cost–effectiveness ratio (ICER) was not calculated.

Thus, the use of posaconazole for IM prevention in acute myeloid leukemia patients can reduce the overall cost per patient by 114,047.27 rubles compared with voriconazole and by 89,614.76 rubles compared with fluconazole.

The sensitivity analysis for cost–effectiveness results demonstrated the stability of IM prevention model in acute myeloid leukemia patients to changes in the initial posaconazole price upwards to +61 %.

The model has the highest sensitivity to IM incidence with unsuccessful prevention.

“Budget impact” analysis of IM prevention in acute myeloid leukemia patients older than 13 years in Russia showed that an increase in the posaconazole proportion from 25 to 50 % with a decrease of voriconazole proportion from 25 to 15 % and fluconazole proportion from 50 to 35 % in government procurement will reduce budget costs by 48.1 million rubles.

The sensitivity analysis for “budget impact” results showed the greatest sensitivity to changes in the patient number and to increase of posaconazole proportion in procurement. Results were less sensitive to an increase of voriconazole and fluconazole proportion.

Conclusion. The results of the study showed that the use of posaconazole for the prevention of invasive mycoses in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome is clinically effective and economically justified within the system of state preferential drug provision in the Russia.

Key words: posaconazole, invasive mycosis, “cost–effectiveness” analysis, “budget impact” analysis

For citation: Krysanov I.S., Klimko N.N., Ermakova V. Yu., Krysanova V.S. Comparative clinical and economic analysis of posaconazol (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):49–59.

Введение

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность инвазивных микозов (ИМ) у различных категорий иммунокомпрометированных

больных [1]. Эта возрастающая популяция включает гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие проведения химиотерапии [2]. Так, распространенность ИМ у онкогематологических

пациентов составляет 25 % [3], при этом при жизни выявлено только 46 % (16–60 %) ИМ.

Наиболее распространенные возбудители ИМ у онкогематологических пациентов – *Aspergillus* (55,5 %) и *Candida* (28,5 %) spp. [3].

По данным экспертов организации LIFE, заболеваемость инвазивным аспергиллезом в России составляет 2,27 случая на 100 тыс. госпитализированных пациентов [4]. Сходные данные по распространенности инвазивного аспергиллеза были получены в европейских странах (в Греции – 3,27 и в Венгрии – 1,54 случая на 100 тыс. населения), а также в Ираке (2,62 случая на 100 тыс. населения) [4] и США (3,02–3,8 случая на 100 тыс. населения) [5]. По данным нескольких исследований, летальность в течение первых 12 нед от начала антимикотической терапии колеблется от 30 до 40 % [6, 7].

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America) [8] пациентам из группы высокого риска развития ИМ показано проведение первичной антифунгальной профилактики. К группе высокого риска возникновения кандидозной инфекции относят лиц, проходящих курсы агрессивной химиотерапии индукции ремиссии в целях лечения острого лейкоза (уровень доказательности А1). Для профилактики ИМ у этих пациентов можно использовать любой из перечисленных препаратов: флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, микафунгин или каспофунгин.

Первичная профилактика инвазивного аспергиллеза показана лицам старше 13 лет с нейтропенией на фоне высокодозной химиотерапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС) (уровень доказательности В1) в случае, если ожидаемый период нейтропении составляет более 2 нед (уровень доказательности С11). В качестве препарата выбора у пациентов с ОМЛ/МДС рекомендован позаконазол (уровень доказательности наивысший – А1).

Для профилактики инвазивных грибковых инфекций позаконазол назначают в дозе 600 мг/сут (по 200 мг 3 раза в сутки) [9]. Продолжительность приема препарата зависит от длительности нейтропении.

Цель исследования – сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения ОМЛ или МДС в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы

В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки и MedLine) был проведен поиск работ по эффективности и безопасности использования позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС.

Источники данных:

- Кокрановская библиотека – регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 2 of 12, February 2018)(www.thecochranelibrary.com);
- электронная база данных MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевые слова первоначального поиска: (“posaconazole”[Supplementary Concept] OR “posaconazole”[All Fields]) AND (“prevention and control”[Subheading] OR (“prevention”[All Fields] AND “control”[All Fields]) OR “prevention and control”[All Fields] OR “prophylaxis”[All Fields]) AND (“invasive fungal infections”[MeSH Terms] OR (“invasive”[All Fields] AND “fungal”[All Fields] AND “infections”[All Fields]) OR “invasive fungal infections”[All Fields] OR (“invasive”[All Fields] AND “fungal”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “invasive fungal infection”[All Fields]).

Для поискового запроса в базе данных MedLine было найдено 296 публикации, в Кокрановской библиотеке – 278. Всего было найдено 574 ссылки. Дата выполнения поиска в источниках – 15 марта 2018 г.

Дальнейший отбор работ происходил:

- по типам публикаций, отражающих степени доказательности отобранных работ: предпочтение отдавалось метаанализам, рандомизированным клиническим испытаниям, затем клиническим исследованиям без рандомизации;
- по содержанию: из анализа исключались исследования *in vitro*; исследования на животных; исследования, посвященные изучению режима дозирования; исследования, не посвященные изучению проблеме профилактики ИМ. Включались исследования, посвященные изучению применения позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС. Общая последовательность отбора публикаций научных исследований для последующего анализа отражена на рисунке.

Для дальнейшего анализа были отобраны сетевой метаанализ Y.J. Zhao и соавт. [10] и клиническое исследование M.R. Ananda-Rajah и соавт. [11], в которых анализировались эффективность и безопасность применения различных лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики ИМ.

Выбор метода фармакоэкономического анализа.

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводили клинико-экономическим методом – «затраты–эффективность». Данный метод подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности или числа лет сохраненной жизни, иных значимых для конкретной патологии объективных критериев [12]. В случае профилактики ИМ таким показателем будут доля



Методика отбора исследований для поискового запроса
Methods of research selection for search query

пациентов с предотвращенным ИМ и количество продленных лет жизни.

При проведении анализа для каждой медицинской технологии рассчитывали показатель соотношения «затраты—эффективность» по формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER (cost—effectiveness ratio) — соотношение «затраты—эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) — прямые затраты; Ef (effectiveness) — эффективность применения медицинской технологии.

Оценку количества продленных лет жизни проводили по сетевому метаанализу Y.J. Zhao и соавт. [10], в котором была построена модель Маркова. Она является одним из самых распространенных методов моделирования в фармакоэкономике и представляет собой математическую модель, которая строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала и определяет особенности течения и исходов заболеваний, используя клинические данные пациента [13].

Для проведения клинико-экономического анализа была построена модель профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения ОМЛ или МДС, учитывающая применение различных ЛП:

- позаконазола;
- вориконазола;
- флуконазола.

Моделирование проводили из расчета на 1 пациента. Временной горизонт моделирования составил 10 лет.

Выбор ЛП осуществляли с учетом зарегистрированных показаний и наличия в существующих клинических рекомендациях.

Методика расчета затрат на ведение пациентов с ИМ. Настоящий клинико-экономический анализ выполняли с позиции «государственной системы здравоохранения России. Федеральный уровень». В связи с этим в анализе оценивали только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского

страхования. При этом не учитывали затраты из личных средств пациентов, других отраслей экономики, кроме здравоохранения, косвенные затраты.

В исследовании учитывали прямые медицинские затраты:

- на профилактику ИМ;
- терапию развившегося ИМ;
- пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине развившегося ИМ.

Методика расчета затрат на профилактику ИМ.

Данные о частоте и длительности использования различных противогрибковых препаратов, частоте и видах оперативных вмешательств были получены из исследования рутинной клинической практики ведения пациентов с ИМ в России. Дозы, кратность и путь введения ЛП для лечения ИМ соответствуют таковым, указанным в рекомендациях [9].

Таблица 1. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с применением позаконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 1. Cost calculation for invasive mycosis prevention with posaconazole in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Значение Value
Цена за 1 флакон, руб. Price for 1 vial, rubles	51 672,39
Количество препарата, мг/сут Dose per day, mg	600
Длительность курса, сут Therapy duration, days	21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg	12 600
Количество действующего вещества в 1 флаконе, мг Amount of active ingredient in one vial, mg	4200
Количество полных флаконов на курс Number of vials per course	3
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles	155 017,17

Ежедневная стоимость введения флуконазола рассчитана как цена введения 400 мг препарата 1 раз в сутки, вориконазола — 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки, позаконазола — 200 мг 3 раза в сутки [9]. Для расчета общих затрат на антимикотики среднюю продолжительность профилактики (в днях) умножали на ежедневную стоимость того или иного препарата.

Стоимость терапии рассчитывали с учетом медианы стоимости 1 мг действующего вещества и средней дозы на 1 введение, согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Также учитывали налог на добавленную стоимость для ЛП, который в России составляет 10 % (льготное налогообложение), и среднюю по России предельную оптовую надбавку (11,845 %). Расчет затрат на ЛП представлен в табл. 1–3. Цена на позаконазол была предоставлена производителем как возможная цена при его вхождении в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) (42 000 руб., 51 672,39 руб. с учетом 10 % налога на добавленную стоимость и 11,845 % средней оптовой надбавки по России).

Методика расчета затрат на терапию развившегося ИМ, пребывание в стационаре и диагностику ИМ. В построенной фармакоэкономической модели в случае неэффективной профилактики ИМ всем пациентам назначали противогрибковую терапию, некоторым больным также было проведено хирургическое лечение.

Для стартовой терапии 83 % пациентов был назначен вориконазол внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-е сутки, затем — в дозе 4 мг/кг каждые 12 ч до 7 сут, далее — перорально по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 103,7 сут. У 7 % больных применяли итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки перорально, средняя длительность лечения — 31,0 сут. У 6 % пациентов применяли каспофунгин, нагрузочная доза составляла 70 мг/кг, далее препарат использовали в дозе 50 мг/сут внутривенно, средняя длительность лечения — 12,25 сут. У 5 % больных применяли амфотерицин В дезоксихолат внутривенно в дозе 1 мг/кг, средняя продолжительность лечения — 14,0 сут. В 3 % случаев в качестве препарата для стартового лечения ИМ был выбран липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки внутривенно, средняя длительность проводимой терапии — 5,0 сут. Позаконазол применяли для стартового лечения ИМ также в 3 % случаев, доза составляла 200 мг 3 раза в сутки перорально, этот препарат использовали в среднем в течение 16,7 сут. Следует отметить, что 1 пациент мог одновременно получать несколько антифунгальных препаратов. Согласно исследованию рутинной клинической практики ведения пациентов с ИМ в России 5,6 % больных для стартового лечения грибкового заболевания была назначена комбинированная терапия: 2,3 % пациентов получали вориконазол + итраконазол, по 1,1 % больных — вориконазол + каспо-

Таблица 2. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с применением вориконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 2. Cost calculation for invasive mycosis prevention with voriconazole in acute myeloid leukemia patients.

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии 40 мг/мл, 45 г, руб. The price of powder for suspension 40 mg/mL, 45 g, rubles	20	22,89
Цена таблеток, 200 мг, 7 шт., руб. The price of pills, 200 mg, N7, rubles	80	9,43
Цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rubles		12,12
Масса тела пациента, кг Patient weight, kg		75
Длительность курса, сут Therapy duration, days		21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg		12 900
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles		156 393,92

Таблица 3. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с применением флуконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 3. Cost calculation for invasive mycosis prevention with fluconazole in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, руб. The price of powder for suspension for oral administration, rubles	20	9,97
Цена капсул, руб. The price of capsule, rubles	80	0,38
Цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rubles		2,30
Длительность курса, сут Therapy duration, days		21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg		8400
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles		18 972,66

фунгин, вориконазол + позаконазол и вориконазол + каспофунгин + позаконазол [14].

В случае неэффективности стартовой терапии проводили смену противогрибковых ЛП, которая потребовалась 30 % больных. Из них 50 % пациентов в качестве терапии 2-й линии был назначен вориконазол в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в 1-е сутки, затем – в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч до 7 сут, далее – перорально по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 101,3 сут. У 11,5 % пациентов применяли позаконазол перорально в суточной дозе 800 мг, средняя длительность лечения – 100,0 сут. У 7,7 % пациентов применяли итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки перорально, средняя длительность лечения – 95,0 сут. Монотерапию каспофунгином получали 3,8 % больных с резистентными формами ИМ, нагрузочная доза составляла 70 мг однократно, далее препарат использовали в суточной дозе 50 мг, средняя длительность лечения – 14,0 сут. У 3,8 % пациентов применяли липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг внутривенно, средняя длительность лечения – 22,0 сут. Комбинацию липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки внутривенно капельно и вориконазола по 200 мг 2 раза в сутки перорально получали 3,8 % больных, средняя длительность применения каждого из препаратов составила 13,0 и 20,0 сут соответственно. Липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг внутривенно в комбинации с позаконазолом в дозе 800 мг/сут перорально получали также 3,8 % пациентов, средняя продолжительность приема каждого из препаратов – 5,0 и 10,0 сут соответственно. Вориконазол по 400 мг/сут совместно с каспофунгином (стартовая доза 70 мг/кг однократно, далее по 50 мг/кг внутривенно) назначали 7,7 % пациентов, средняя длительность использования этих ЛП – 4,5 и 7,0 сут соответственно. У 3,8 % больных применяли итраконазол в дозе 400 мг/сут перорально в течение 30,0 сут и вориконазол в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в 1-е сутки, затем – в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч до 7 сут, далее – перорально по 200 мг 2 раза в день до 193,0 сут. У 3,8 % больных применяли позаконазол в дозе 800 мг/сут перорально в течение 31,0 сут и каспофунгин в дозе 70 мг/кг в 1-е сутки, далее – по 50 мг/кг внутривенно в течение еще 19,0 сут. Оперативное вмешательство потребовалось 7 % пациентов, принимавших участие в исследовании. Из них 33 % больных проведена гайморотомия, 33 % – лобэктомия (удаление доли легкого), 17 % – резекция кишки, 17 % – иссечение мягких тканей конечности [14].

Информация о ценах на противогрибковые препараты вориконазол, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин была получена из анализа тендеров на поставки ЛП, по данным агентства IMS за 2017 г. и реестра предельных оптовых цен на ЛП из перечня ЖНВЛП на момент проведения данного исследования [15].

Для расчета затрат на диагностику ИМ и пребывание пациента в стационаре был составлен перечень прямых затрат на лечение ИМ у пациентов с нейтро-

пенией в рутинной клинической практике в России, в котором учитывали затраты:

- на пребывание в стационаре с учетом профиля;
- диагностику ИМ;
- антимикотические препараты;
- расходные материалы и процедуры, необходимые для мониторинга состояния пациента;
- ЛП для коррекции побочных эффектов терапии и проведения премедикации (в случае необходимости);
- оперативное лечение (в случае необходимости);
- противогрибковые ЛП для вторичной профилактики ИМ.

К расходным материалам относились одноразовые шприцы, системы для капельниц.

Затраты на диагностику ИМ включали:

- затраты на консультации специалистов (пульмонолога, офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога, кардиолога, оториноларинголога, невролога, фтизиатра);
- затраты на рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию легких, пазух носа;
- стоимость определения антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови тестом *Platelia Aspergillus*;
- затраты на определение антигена *Aspergillus* в спинномозговой жидкости и материале, полученном при бронхоальвеолярном лаваже;
- стоимость микроскопии и посева мокроты и отделяемого из носа;
- стоимость посева крови на среду Сабуро;
- стоимость гистологического исследования послеоперационного материала;
- затраты на определение функции внешнего дыхания;
- стоимость ультразвукового исследования органов брюшной полости, бронхоскопии, магнитно-резонансной томографии.

Также проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров – цены на ЛП как в большую, так и в меньшую сторону.

Анализ «влияние на бюджет». Основной целью проведения анализа «влияние на бюджет» является оценка возможных экономических последствий включения ЛП в перечень ЖНВЛП, в том числе изменения в использовании уже включенных в перечень ЖНВЛП, в рамках реализации Программы государственных гарантий [16].

Определены характеристики и численность целевой популяции пациентов, для которых предполагается применение позаконазола – 1936 пациентов в возрасте старше 13 лет с ОМЛ, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена [17].

Результаты

Результаты обзора исследований по эффективности и безопасности применения позаконазола.

Проанализированные данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИМ.

В сетевом метаанализе Y.J. Zhao и соавт. оценивалась эффективность позаконазола, вориконазола и флуконазола у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию [10]. Всего были включены 5505 пациентов из 21 рандомизированного клинического испытания.

Было показано, что применение позаконазола значительно снижает вероятность развития ИМ и приводит к увеличению количества сохраненных лет жизни (5,310 года) по сравнению с вориконазолом (5,228 года) и флуконазолом (5,197 года) [10].

В клиническом исследовании M.R. Ananda-Rajah и соавт. было проведено прямое сравнение позаконазола с вориконазолом и флуконазолом у пациентов с ОМЛ [11]. В исследование были включены 216 пациентов за период с 1998 по 2010 г. Большинство пациентов (213 (99 %) из 216) получали химиотерапию по поводу рецидива ОМЛ.

Частота развития ИМ при использовании позаконазола составила 3 %, вориконазола – 14 % и флуконазола – 25 % (табл. 4) [11]. Все подтвержденные и вероятные микозы были вызваны грибами рода *Aspergillus*.

В результате обзора данных по эффективности и безопасности были сделаны выводы о том, что наибольшей эффективностью обладает применение позаконазола.

Данный вывод подтверждает гипотезу настоящего исследования.

Результат анализа «затраты–эффективность». Результаты анализа эффективности, расчета прямых затрат и коэффициентов «затраты–эффективность» представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, наименьшие общие затраты на ЛП выявлены при использовании позаконазола для профилактики ИМ – 185 745,49 руб., тогда как для флуконазола они составили 275 360,26 руб., для вориконазола – 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику ИМ – 155 017,17 и 156 393,92 руб. соответственно, а для флуконазола –

затраты на терапию развившихся ИМ (168 390,45 руб.), что объясняется значительно большей частотой развития ИМ при использовании флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом.

Также при использовании позаконазола соотношение по показателям «затраты–эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34 980,32 руб. соответственно) было наилучшим. Поскольку использование позаконазола показало наименьшие затраты и лучшую эффективность, инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (ICER) не рассчитывался.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 114 047,27 руб. по сравнению с вориконазолом и на 89 614,76 руб. по сравнению с флуконазолом.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +61 %. Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИМ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет». Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ в возрасте старше 13 лет в России (табл. 6) свидетельствуют о том, что увеличение доли позаконазола с 25 до 50 % при снижении доли вориконазола с 25 до 15 % и доли флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 48,1 млн руб.

При анализе чувствительности выявлено наибольшее влияние на результаты анализа «влияние на бюджет» изменений числа пациентов и увеличения доли позаконазола в закупках. Менее чувствительны результаты были к увеличению доли вориконазола и флуконазола.

Обсуждение

Экономическая оценка лечения ИМ проводилась во многих странах. В США, по данным исследования A. Kim и соавт., в которое вошли 1603 пациента, госпитализированных в период 2000–2006 гг. с диагностированным инвазивным аспергиллезом, медиана

Таблица 4. Результаты анализа эффективности применения позаконазола для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза

Table 4. Efficacy of invasive mycosis prevention with posaconazole in severe neutropenic acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Источник Reference
Частота инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	3	14	25	M.R. Ananda-Rajah et al., 2012 [11]
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,228	5,197	Y.J. Zhao et al., 2016 [10]

Таблица 5. Результаты анализа «затраты–эффективность» профилактики инвазивных микозов у пациентов с острым миелоидным лейкозом
Table 5. The “cost–effectiveness” analysis of invasive mycosis prevention in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
Анализ затрат <i>Cost analysis</i>			
Затраты на профилактику инвазивных микозов, руб. Costs of invasive mycosis prevention, rubles	155 017,17	156 393,92	19 290,89
Затраты на терапию инвазивных микозов, руб. Costs of invasive mycosis therapy, rubles	20 206,85	94 298,65	168 390,45
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных микозов, руб. Costs of hospital stay, therapeutic and diagnostic procedures and monitoring in case of invasive mycosis, rubles	10 521,47	49 100,19	87 678,92
Анализ эффективности <i>Efficacy analysis</i>			
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	3	14	25
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	97	86	75
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,228	5,197
Общие затраты, руб. Total costs, rubles	185 745,49	299 792,76	275 360,26
Коэффициент «затраты–эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost–effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case	191 490,20	348 596,24	367 147,01
Коэффициент «затраты–эффективность», руб./год Cost–effectiveness ratio, rubles/year	34 980,32	57 343,68	52 984,46
Экономия от применения позаконазола, руб. Savings from the posaconazole use, rubles	–	114 047,27	89 614,76

Таблица 6. Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики инвазивных микозов у пациентов с острым миелоидным лейкозом
Table 6. The “budget impact” analysis of invasive mycosis prevention in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Распределение <i>Distribution</i>				
Доля 1, % Proportion 1, %	25	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	50	15	35	100
Затраты <i>Costs</i>				
Бюджет 1, руб. Budget 1, rubles	89 900 819,30	145 099 697,07	266 548 729,78	501 549 246,16
Бюджет 2, руб. Budget 2, rubles	179 801 638,61	87 059 818,24	186 584 110,85	453 445 567,70
Разница между бюджетами 1 и 2, руб. Difference between budget 1 and 2, rubles	48 103 678,46			

стоимости болезни составила 52,803 долл. США (25,929–100,730 долл. США), при этом на приобретение антимикотических препаратов для внутривенного введения приходилось 7,2 % общего объема расходов. Летальность, обусловленная МИ, составила 36,7 % [18]. В Германии также отмечалось увеличение расходов на ведение 1 пациента с ОМЛ или МДС при развитии у него ИМ. Так, дополнительные затраты составили 21063 евро, при этом 36 % данной суммы потребовалось на приобретение противогрибковых ЛП, на диагностику и пребывание в стационаре затрачено 32 % денежных средств [19]. Z. Ráčil и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с января 2000 г. по декабрь 2006 г. в гематологическое отделение крупной больницы Чешской республики. Предметом анализа стали 52 истории болезни пациентов с развившимся ИМ, при этом в 17,3 % случаев диагностирован «доказанный» аспергиллез, в 82,7 % – «вероятный». Внедрение в клиническую практику новых дорогостоящих противогрибковых средств, современных высокотехнологических методов диагностики в сочетании с увеличением числа больных с ИМ привело к заметному возрастанию общего объема расходов, потраченных на лечение микозов в год, – с 11,5 тыс. чешских крон в 2000 г. до 6,2 млн чешских крон в 2006 г. [20].

Высокая стоимость ведения пациента с установленным диагнозом ИМ была продемонстрирована и в других зарубежных фармакоэкономических исследованиях [21–23].

Экономическая эффективность применения позаконазола в условиях реальной практики профилак-

тики инвазивного аспергиллеза в России была показана и в исследовании Ю.Б. Белоусова и соавт. [24]. Так, режим профилактики инвазивного аспергиллеза с применением позаконазола был одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий) по сравнению с таковым при использовании флуконазола/итраконазола. Было показано, что средняя стоимость лечения микозов (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости лечения вориконазолом, каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В) в группе пациентов, получавших позаконазол, оказалась ниже на 5,6 % по сравнению с группой больных, принимавших флуконазол/итраконазол. При детальном изучении структуры затрат было показано, что при проведении профилактики затраты в группе позаконазола более высокие по сравнению с группой флуконазола/итраконазола (разница в 12,9 раза) вследствие более высокой цены на позаконазол. В то же время суммарные затраты в группе позаконазола были более низкие по сравнению с группой флуконазола/итраконазола (разница в 2,2 раза) вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что применение позаконазола (Ноксафила) для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ и МДС является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010;2(4):5–18. [Vassilieva N.V., Klimko N.N., Zinserling V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycoses. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2010;2(4):5–18. (In Russ.)].
2. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):32–60. DOI: 10.1086/525258. PMID: 18177225.
3. Dignani M.C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. F1000Prime Rep. 2014;6:81. DOI: 10.12703/P6-81. PMID: 25343038.
4. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM. Проблемы медицинской микологии 2014;6(1):3–8. [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE program model. Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology 2014;16(1):3–8. (In Russ.)].
5. Krueger K.P., Nelson A.C. Economic considerations in the treatment of invasive aspergillosis: a review of voriconazole pharmacoeconomic studies. Clinicoecon Outcomes Res 2009;1:35–43. PMID: 21935305.
6. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis 2007;44(10):1289–97. DOI: 10.1086/514341. PMID: 17443465.
7. Nivoix Y., Velten M., Letscher-Bru V. et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2008;47(9):1176–84. DOI: 10.1086/592255. PMID: 18808352.
8. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–93. DOI: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
9. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. 2-е изд., доп. и перераб. Под ред. Н.Н. Климко. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses

- in intensive care units: Russian recommendations. Ed.: Klimko N.N. 2nd edition revised. Moscow: Farmtek, 2015, 96 p. (In Russ.).
10. Zhao Y.J., Khoo A.L., Tan G. et al. Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole in invasive fungal infection prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(1):376–86. DOI: 10.1128/AAC.01985–15. PMID: 26525782.
 11. Ananda-Rajah M.R., Grigg A., Downey M.T. et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012;97(3):459–63. DOI: 10.3324/haematol.2011.051995. PMID: 22058198.
 12. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., доп., с приложениями. М.: Ньюдиамед, 2008. С. 226–229. [Vorobiev P.A., Avksenteva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3rd ed., augmented, With attachments. Moscow: N'yudiamed, 2008. Pp. 226–229 (In Russ.)].
 13. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2008;1(1):7–9. [Krysanov I.S. Introduction to pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2008;1(1):7–9. (In Russ.)].
 14. Фармакоэкономический анализ стоимости инвазивного аспергиллеза у пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапии онкогематологических заболеваний. Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. Рук. В.Ю. Ермакова. Исполн.: И.С. Крысанов, Н.Н. Клишко. М., 2015. 39 с. [Pharmacoeconomic analysis of the cost of invasive aspergillosis in patients with neutropenia during chemotherapy of oncohematological diseases. Research Report (final). Research Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics. Head: V.Yu. Ermakova. Researchers: I.S. Krysanov, N.N. Klimko. Moscow, 2015, 39 p. (In Russ.)].
 15. Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВЛП 2018. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [The State register of limiting prices for vital medications 2018. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)].
 16. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. М., 2016. 28 с. [Omel'yanovskiy V.V., Avksenteva M.V., Sura M.V. et al. Guidelines for assessing the budget impact in the framework of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Center of expertise and quality control of medical care (CECCMC) of the Ministry of Health of Russia. Approved by the order of "CECCMC" of the Ministry of Health of Russia dated December 23, 2016 No. 145-od. Moscow, 2016, 28 p. (In Russ.)].
 17. Злокачественные новообразования России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
 18. Kim A., Nicolau D.P., Kuti J.L. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011;54(5):301–12. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01903.x. PMID: 20557463.
 19. Rieger C.T., Cornely O.A., Hoppe-Tichy T. et al. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) in German hospitals. *Mycoses* 2012;55(6):514–20. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02193.x. PMID: 22471310.
 20. Ráčil Z., Mayer J., Kocmanová I. et al. Invasive aspergillosis in hematological patients: advantages and disadvantages of various diagnostic methods, treatment options and financial costs of therapy. *Vnitř Lek* 2008;54(2):157–68. PMID: 23687707.
 21. Cagatay A.A., Cosan F., Karadeniz A. et al. The clinical and pharmacoeconomic analysis of invasive aspergillosis in adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2008;51(4):328–35. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01483.x. PMID: 18331449.
 22. Dodds Ashley E., Drew R., Johnson M. et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):890–901. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01124. PMID: 23033228.
 23. des Champs-Bro B., Leroy-Cotteau A., Mazingue F. et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in oncohaematology. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(2):152–60. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01166.x. PMID: 21366643.
 24. Белоусов Ю.Б., Колбин А.С., Королева О.А. и др. Клинико-экономическая целесообразность профилактики инвазивных микозов позаконазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом у пациентов с выраженной нейтропенией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2009;1(2):170–82. [Belousov Yu.B., Kolbin A.S., Koroleva O.A. et al. Clinical and economic expediency of posaconazole comparing with fluconazole and itraconazole in primary prophylaxis of systemic mycoses in severe neutropenic patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2009;11(2):170–82. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Н.Н. Клишко, В.Ю. Ермакова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.С. Крысанова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.S. Krysanov: study design development, article writing;
N.N. Klimko, V.Yu. Ermakova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.S. Krysanova: reviewing of publications of the article's topic, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.С. Крысанов/I.S. Krysanov: <http://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

Н.Н. Клишко/N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

В.Ю. Ермакова/V.Yu. Ermakova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

В.С. Крысанова/V.S. Krysanova: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

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.

Адипоциты костного мозга при множественной миеломе

А.А. Фильченков

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины;
Украина, 03022 Киев, ул. Васильковская, 45

Контакты: Алексей Алексеевич Фильченков a.philch@gmail.com

Множественная миелома, в основе возникновения которой лежит клональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге, занимает одно из ведущих мест в структуре онкогематологических заболеваний. Патогенетические механизмы множественной миеломы пока окончательно не выяснены. Принято считать, что необходимое условие развития и прогрессирования заболевания – взаимодействие неопластических плазматических клеток с элементами костномозгового микроокружения, доминирующим клеточным компонентом которого являются адипоциты. В обзоре приведены новые данные, касающиеся характера и особенностей взаимодействия адипоцитов костного мозга с миеломными клетками, гемопоэтическими стволовыми клетками и клетками-предшественниками, мезенхимальными стволовыми клетками, остеобластами, остеокластами, эндотелиальными клетками и клетками иммунной системы. Особое внимание уделено вырабатываемым адипоцитами костного мозга адипокинам, факторам роста, цитокинам, хемокинам и свободным жирным кислотам, которые в той или иной мере обеспечивают условия для предпочтительного роста и миграции опухолевых плазматических клеток, угнетения гемопоэза, резорбции костной ткани, активации ангиогенеза и формирования иммуносупрессии.

Ключевые слова: плазматические злокачественные новообразования, жировая ткань, пролиферация, апоптоз, дифференцировка, миеломные клетки, лимфоцит, NKT-клетка, макрофаг, супрессорная клетка миелоидного происхождения

Для цитирования: Фильченков А.А. Адипоциты костного мозга при множественной миеломе. Онкогематология 2019;14(1):60–75.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75

Bone marrow adipocytes and multiple myeloma

A.A. Philchenkov

R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine;
45 Vasyl'kovskaya St., Kyiv 03022, Ukraine

Multiple myeloma originating from clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow is one of the most prevalent hematological malignancies worldwide. The pathogenetic mechanisms of multiple myeloma are far from being elucidated. Nevertheless, it is known that the adipocytes as the prevalent cellular component of bone marrow microenvironment contribute significantly to multiple myeloma growth and progression. The review discloses the recent data on the interactions between bone marrow adipocytes and myeloma cells, hematopoietic stem cells, hematopoietic progenitor cells, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclasts, endothelial cells, and cells of immune system. Also, the review places special emphasis on bone marrow adipocyte-produced adipokines, growth factors, cytokines, chemokines, and fatty acids providing the conditions for the preferential growth and migration of malignant plasma cells and contributing to hematopoiesis suppression, bone tissue resorption, angiogenesis activation and immunosuppression.

Key words: plasma cell neoplasms, adipose tissue, proliferation, apoptosis, differentiation, myeloma cells, lymphocytes, NKT cells, macrophages, myeloid-derived suppressor cells

For citation: Philchenkov A.A. Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):60–75.

Введение

Множественная миелома (ММ) — цитогенетически гетерогенное прогрессирующее заболевание лимфоидной ткани, в основе которого лежит клональная пролиферация плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины [1, 2]. На ММ приходится приблизительно 1 % всех злокачественных опухолей и 10–13 % всех форм гемобластозов [3]. Ежегодно в мире впервые выявляется примерно 750 тыс. больных ММ с 3–5-летней медианой общей выживаемости [4]. ММ не встречается у детей и чрез-

вычайно редко развивается у лиц младше 35 лет. По данным Национального института рака США, уровень стандартизированной по возрасту заболеваемости ММ составил в среднем 5,95 (7,44 у мужчин и 4,86 у женщин) на 100 тыс. населения в 1975–2015 гг. и 6,7 (8,4 у мужчин и 5,3 у женщин) на 100 тыс. населения в 2011–2015 гг. [5]. Уровень заболеваемости возрастает с 2,5 на 100 тыс. населения младше 65 лет до 35,1 на 100 тыс. населения в возрасте 65 лет и старше. Пятилетняя выживаемость больных ММ за 7-летний период (2008–2014 гг.) составила 50,7 %; 62,7 % для пациентов

в возрасте до 65 лет и 41,4 % для пациентов старше 65 лет. В США лица негроидной расы болеют примерно в 2 раза чаще, чем европеоидной. В этнической группе потомков иммигрантов из Испании средний возраст на момент установления диагноза ниже, чем у белого населения США (65 и 71 год соответственно) [6]. В Великобритании показатели стандартизированной по возрасту заболеваемости ММ составили 12,4 и 7,6 на 100 тыс. населения у мужчин и женщин соответственно [7]. Как и в США, в Великобритании представители негроидной расы болеют чаще, чем европеоидной. Согласно уточненным данным Национального канцер-регистра Украины заболеваемость ММ (стандартизированный показатель, мировой стандарт) в стране в 2016 г. составила 1,3 (1,4 у мужчин и 1,2 у женщин) на 100 тыс. населения, а смертность – 0,8 (0,9 у мужчин и 0,7 у женщин) на 100 тыс. населения [8]. В отделе онкогематологии ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины в 1996–2016 гг. диагноз ММ был установлен у 1142 больных, что составило 5,25 % общего числа онкогематологических больных, обследованных в отделе за указанный период.

Причины развития ММ окончательно не выяснены. Среди возможных этиологических факторов – генетическая предрасположенность, длительная стимуляция иммунной системы при частых инфекциях, аутоиммунных и аллергических заболеваниях, контакт с химическими мутагенами (асбест, инсектициды) и воздействие ионизирующего излучения [9, 10]. В частности, выявлено статистически значимое превышение уровня заболеваемости ММ в когорте украинских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции по сравнению со спонтанным популяционным уровнем для мужского населения Украины (стандартизованное отношение заболеваемости 1,61; 95 % доверительный интервал 1,01–2,21) [10].

Основными критериями для установления диагноза ММ являются: количество плазматических клеток в костном мозге ≥ 10 %; присутствие М-белка в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ); один или более из следующих признаков поражения органов или тканей – гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови > 110 мг/л ($> 2,75$ ммоль/л)), почечная недостаточность (уровень креатинина > 20 мг/л (> 177 мкмоль/л)), анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л или более чем на 20 г/л меньше нижнего предела нормы), поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз, патологические переломы) [2]. Литические изменения развиваются чаще всего в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза, позвоночник) и значительно реже – в проксимальных отделах трубчатых костей [3].

Долгое время наиболее распространенной системой стадирования ММ была классификация, предложенная В. Durie и S. Salmon в 1975 г. [11]. Спустя 30 лет, в 2005 г., появилась Международная система стадирования (International Staging System, ISS), которая

основана на прогностическом значении сочетанного определения уровней β_2 -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови [12]. В новой пересмотренной в 2015 г. системе стадирования и стратификации риска ММ (revised ISS, R-ISS) [13], кроме уже известных показателей, учитываются наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови (табл. 1). Согласно R-ISS выделяют I, II и III стадии ММ. Показано, что общая 5-летняя выживаемость больных составляет 82 % для I стадии, 62 % – для II и 40 % – для III, тогда как 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 55, 36 и 24 % соответственно [13].

Как известно, основой патогенеза ММ является генетически обусловленное нарушение созревания В-лимфоцитов. Лимфопоэз включает несколько этапов [1], на каждом из них могут возникать генетические нарушения. В результате образуются плазмобласты, сохраняющие способность к дальнейшей дифференцировке, или плазматические клетки, продуцирующие аномальные иммуноглобулины. Цитоморфологические признаки трансформированных клеток могут быть различными, что отражается на разнообразии клинической картины и вариантов течения заболевания (от моноклональной гаммапатии неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) до плазмоклеточного лейкоза). Важным моментом для возникновения и распространения опухолевого клона является взаимодействие миеломных клеток с элементами костномозгового микроокружения, которые включают, среди прочего, эндостальные стромальные клетки губчатого вещества кости, эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги и адипоциты. До недавнего времени адипоциты костного мозга (АКМ) рассматривались лишь в качестве энергетических депо. По мере их изучения стали накапливаться факты, указывающие на возможное участие АКМ, доминирующего компонента костномозгового микроокружения, особенно у людей старшего и пожилого возраста, в возникновении и прогрессии ММ.

Цель обзора – проанализировать современные представления о роли АКМ в патогенезе ММ.

Физиологическая роль адипоцитов костного мозга

В организме взрослого человека различают красный и желтый костный мозг, которые отличаются по составу и функциям. Красный костный мозг преимущественно состоит из кроветворных клеток с рассеянными среди них адипоцитами и другими клетками микроокружения, тогда как желтый костный мозг почти полностью заполнен адипоцитами. Красный костный мозг выполняет функции кроветворения, тогда как для желтого костного мозга такая физиологическая роль не характерна (за исключением случаев больших кровопотерь и некоторых патологических состояний организма). В возрасте около 25 лет высокое содержание

Таблица 1. Международные системы стадирования и стратификации риска множественной миеломы [12, 13]

Table 1. International Staging Systems and risk factors for multiple myeloma [12, 13]

Прогностический фактор Prognostic Factor	Критерии Criteria
Стадия ISS: ISS stage:	
I	Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови <3,5 мг/л, уровень альбумина в сыворотке крови $\geq 3,5$ г/л Serum β_2 -microglobulin <3.5 mg/L, serum albumin ≥ 3.5 g/dL
II	Критерии, не соответствующие I или III стадиям* Not stage I or III*
III	Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови $\geq 5,5$ мг/л Serum β_2 -microglobulin ≥ 5.5 mg/L
Цитогенетические аномалии (iFISH-анализ): Cytogenetics by iFISH:	
высокий риск high risk	Наличие транслокаций t(4;14) и/или t(14;16) или делеции del(17p) The presence of t(4;14), t(14;16) or del(17p)
стандартный риск standard risk	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска No high-risk cytogenetics
Уровень ЛДГ: LDH:	
нормальный normal	Содержание ЛДГ в сыворотке крови ниже верхней границы нормального уровня Serum LDH <the upper limit of normal
высокий elevated	Содержание ЛДГ в сыворотке крови выше верхней границы нормального уровня Serum LDH >the upper limit of normal
Стадия R-ISS: R-ISS stage:	
I	Стадия I по ISS, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH-анализу и нормальный уровень ЛДГ ISS stage I, no high-risk cytogenetics and normal LDH
II	Критерии, не соответствующие I или III стадиям по R-ISS Not R-ISS stage I or III
III	Стадия III по ISS и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH-анализу или высокий уровень ЛДГ ISS stage III, high-risk cytogenetics or elevated LDH

*Выделяют 2 категории стадии II: содержание в сыворотке крови β_2 -микроглобулина <3,5 мг/л, а альбумина <3,5 г/л или содержание в сыворотке крови β_2 -микроглобулина между значениями 3,5 и 5,5 мг/л, независимо от уровня альбумина.

*There are 2 categories for stage II: serum β_2 -microglobulin <3.5 mg/L but serum albumin <3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5–5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

Примечание. iFISH – интерфазная флуоресцентная гибридизация in situ; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. iFISH – interphase fluorescent in situ hybridization; ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS; LDH – lactate dehydrogenase.

гематопоэтически активного красного костного мозга характерно для тазовых костей, ребер, грудины, костей основания черепа, позвонков и в меньшей степени – для метафизарных зон трубчатых костей [14]. На протяжении всей жизни взрослого человека в медуллярной полости костей постепенно накапливается жировая ткань. Так, в возрасте до 30 лет жировой тканью занято примерно 20 % объема ткани в полости костей, а к 70–80 годам ее доля возрастает до 50 % [15]. Замещение красного костного мозга жировой тканью способствует снижению гематопоэтической активности костного мозга.

В зависимости от места расположения (проксимальная или дистальная часть кости) предложено различать *регулирующую* (способную влиять на гемо-

поэз) и *конститутивную* (имеющую значение лишь на ранних этапах развития позвоночных) жировую ткань [16]. Интересно, что в костном мозге у женщин (до климактерической перестройки) жировой ткани накапливается меньше, чем в соответствующей возрастной группе мужчин [17]. После наступления менопаузы отмечается значительное увеличение содержания желтого костного мозга.

Принято различать 4 типа адипоцитов – из белой, бурой, так называемой бежевой жировой ткани и АКМ [18]. Морфологически АКМ схожи с адипоцитами из других типов жировой ткани с характерным наличием в цитоплазме однослойной липидной капли, которая составляет до 90 % объема клетки. Подобно экстрамедуллярным адипоцитам, АКМ являются источником

Таблица 2. Сравнительный анализ клеточных и молекулярных свойств адипоцитов костного мозга и экстрамедуллярных адипоцитов [20]

Table 2. Cellular and molecular characteristics of bone marrow and extramedullary adipocytes [20]

Характеристика Parameter	Адипоциты костного мозга Bone marrow adipocytes	Экстрамедул- лярные адипоциты Extramedullary adipocytes
Размер клеток Adipocyte size	+	++
Содержание свободных жирных кислот Content of free fatty acids	+	++
Экспрессия цитокинов Cytokine expression	↑	↓
Экспрессия адипокинов Adipokine expression	↓	↑
Экспрессия маркеров стволовых клеток Stem cell markers expression	↓	↑
Иммуномодулирующие свойства Immunomodulatory properties	↑	↓

триглицеридов и жирных кислот, что указывает на участие этих клеток в поддержании энергетического гомеостаза. Так, O. Ghali и соавт. недавно показали, что в условиях низкокалорийной диеты содержание жировой ткани в костном мозге увеличивается [19]. АКМ отличаются от экстрамедуллярных адипоцитов по размеру, уровню адипокинов (например, лептина, адипонектина, FABP4), экспрессии маркеров стволовых клеток (например, Sox2, Nanog, Klf4), содержанию свободных жирных кислот, и ряду других характеристик (табл. 2). Эти особенности определяют физиологические эффекты АКМ, которые реализуются в том числе через воздействие секретируемых этими клетками регуляторов с широким спектром биологической активности (рис. 1). АКМ благодаря продукции свободных жирных кислот ингибируют пролиферацию и вызывают апоптоз остеобластов при совместном культивировании этих клеток *in vitro* [21]. Зрелые АКМ также способны подавлять апоптоз и активировать аутофагию миеломных клеток [22]. Преадипоциты костного мозга секретируют ряд проангиогенных факторов [23], что предполагает участие этих клеток в регуляции ангиогенеза. Важно отметить, что действие вырабатываемых АКМ биорегуляторов не ограничивается микроокружением костного мозга. Поступая в кровотоки, они могут оказывать влияние на функции различных органов и систем организма благодаря эндокринной регуляции.

В контексте нашего обзора важной особенностью АКМ является их способность регулировать гемопо-



Рис. 1. Физиологическое действие адипоцитов костного мозга (АКМ)
Fig. 1. Physiologic effects of bone marrow adipocytes (BMA)

этическую активность костного мозга. Результаты экспериментальных исследований на животных и данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что АКМ служат негативными регуляторами гемопоэза [24, 25]. С другой стороны, для АКМ характерна экспрессия маркеров мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также продукция адипокинов и цитокинов, которые способны стимулировать дифференцировку гемопоэтических клеток костного мозга [26–28]. Кроме того, как было недавно установлено [29], АКМ поддерживают не только дифференцировку, но и выживание гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в условиях совместного культивирования. Важно, что уровень ряда цитокинов и хемокинов (IL-8, CSF3, LIF, CXCL12), которые вырабатываются АКМ, сопоставим с таковым у МСК костного мозга [29]. Наличие указанных биорегуляторов в смешанных культурах АКМ и ГСК, а также способность адипонектина (основными продуцентами которого являются АКМ [30]) стимулировать пролиферацию ГСК [31] свидетельствуют о том, что АКМ могут быть важными факторами поддержания гомеостаза в гемопоэтических нишах.

Патогенетическая роль адипоцитов костного мозга при множественной миеломе

Данные более 1000 различных эпидемиологических исследований групп пациентов с избыточной массой тела, которые были недавно обобщены сотрудниками Международного агентства по изучению рака [32], указывают на достоверную связь ожирения с 13 видами злокачественных новообразований, включая ММ. В частности, относительный риск развития ММ для людей с высокими значениями индекса массы тела (ИМТ) составляет 1,5 (95 % доверительный интервал 1,2–2,0). Отмечены повышенные показатели смертности среди больных ММ с высокими значениями ИМТ (особенно среди женщин) [33]. Избыточная

масса тела также прямо коррелирует с риском прогрессирования MGUS в ММ [34]. Что лежит в основе причинно-следственной связи излишней жировой массы с развитием ММ, пока окончательно не выяснено. В этом плане особое внимание исследователей привлекают АКМ. Во-первых, при использовании диеты с высоким содержанием жира у животных отмечается повышение в костном мозге объема жировой ткани вследствие увеличения размера и количества АКМ [35]. Во-вторых, клетки жировой ткани не только выступают в роли энергетических депо, но и являются продуцентами различных факторов белковой и небелковой природы, которые регулируют разнообразные биологические функции. И в-третьих, АКМ представляют собой постоянный клеточный компонент костномозгового гемopoэтического микроокружения, обеспечивающего условия для роста опухолевых плазматических клеток, поддержания их жизнеспособности, дифференцировки, миграции и защиты от спонтанной или индуцированной терапией апоптотической гибели [36].

Влияние адипоцитов костного мозга на миеломные клетки

Миграция и адгезия плазматических клеток в костном мозге осуществляются в первую очередь с участием молекул адгезии, экспрессируемых на этих клетках [37]. Добавление культуральной среды, кондиционированной дифференцированными адипоцитами человека, которые были получены из стволовых клеток жировой ткани пациентов с различными значениями ИМТ, к миеломным клеткам стимулирует их прикрепление к поверхности культуральных флаконов [38]. Причем наиболее высокая степень адгезии наблюдалась при добавлении культуральной среды от адипоцитов людей с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) или с морбидным ожирением (ИМТ 35–40 кг/м²). Как оказалось, в условиях совместного культивирования с адипоцитами увеличение адгезивной способности миеломных клеток коррелирует с увеличением содержания в них α₄-интегрина [38].

Один из механизмов влияния жировой ткани на миеломные клетки связан с выработкой АКМ ряда адипокинов, факторов роста и цитокинов, которые действуют локально или системно. Как показали J. Caers и соавт., АКМ, выделенные из бедренной кости пациентов, которые перенесли операцию на тазобедренном суставе, способны стимулировать миграцию и пролиферацию миеломных клеток, а также ингибировать их гибель путем апоптоза в условиях *in vitro* [39]. Интересно, что авторы связывают такие эффекты адипоцитов с продукцией ими лептина, действие которого, как известно, опосредуется его специфическими рецепторами [40]. Добавление антител против рецептора лептина приводит к подавлению пролиферации миеломных клеток при их совместном культивировании с адипоцитами [41]. При сокульту-

рировании адипоцитов с миеломными клетками в последних отмечается увеличение содержания антиапоптотического белка BCL-2, а также снижение уровня каспазы 3. В сыворотке крови больных ММ выявлено достоверное повышение уровня лептина по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров (6,82 ± 3,09 и 2,91 ± 1,81 нг/мл соответственно) [41]. Более того, содержание этого адипокина в крови прямо коррелирует с уровнями иммуноглобулина класса G (IgG) и β₂-микроглобулина, содержанием плазматических клеток в костном мозге и стадией заболевания (5,34 ± 1,9 нг/мл при I–II стадиях и 7,93 ± 3,38 нг/мл при III стадии). Следует отметить, что содержание лептина в крови больных ММ достоверно снижается после проведения химиотерапии [42]. У больных ММ отмечается повышение содержания в сыворотке крови другого адипокина – хемерина [43].

Адипонектин, также вырабатываемый АКМ, в отличие от лептина тормозит пролиферацию миеломных клеток *in vitro* и через активацию киназы AMPK вызывает апоптоз этих клеток [44]. Как полагают авторы цитируемой работы, антимиеломная и проапоптотическая активность адипонектина по отношению к миеломным клеткам связана с его способностью угнетать липогенез. Другой механизм антипролиферативной активности адипонектина может быть связан с его влиянием на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов (ингибирование IL-6 или TNF-α и стимулирование IL-10 или IL-1RA) [45]. На модели мышей, дефицитных по гену адипонектина, была подтверждена способность адипонектина вызывать апоптоз миеломных клеток костного мозга [46]. В сыворотке крови больных ММ выявлено снижение уровня адипонектина по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров (5,79 ± 2,37 и 9,29 ± 3,45 мкг/мл соответственно) [41]. Более того, содержание этого адипокина в крови обратно коррелирует с уровнями IgG, β₂-микроглобулина и стадией заболевания (7,05 ± 2,62 мкг/мл при I–II стадиях и 4,84 ± 1,7 мкг/мл при III стадии). В недавних эпидемиологических исследованиях, выполненных на 1870 образцах периферической крови больных ММ и здоровых лиц, подобранных по полу и возрасту соответственно таковым в группе больных, было показано, что высокий уровень адипонектина у лиц с излишней массой тела или ожирением снижает риск развития ММ [47]. Поскольку трансформация MGUS в ММ сопровождается достоверным снижением уровня циркулирующего в крови адипонектина [48], его содержание может быть многообещающим прогностическим фактором вероятности развития ММ у пациентов с MGUS. В одном из недавних проспективных когортных исследований больных ММ было показано, что, подобно ситуации с адипонектином, низкий уровень в крови резистина также ассоциируется с повышенным риском развития заболевания, особенно у мужчин [49].

Помимо адипокинов, АКМ секретируют факторы роста и цитокины, играющие важную роль в генезе ММ. Наиболее изученными среди них считаются инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1), IL-6 и TNF- α . Показано, что IGF-1 стимулирует рост и выживание как перевиваемых линий клеток ММ, так и первичных культур опухолевых плазматических клеток [50–52]. Уместно отметить, что у подавляющего большинства больных ММ миеломные клетки на протяжении многих лет находятся в состоянии покоя либо пролиферируют крайне медленно (не более 1 % клеток в S-фазе) [53, 54], с чем связан длительный латентный период развития заболевания, в ряде случаев достигающий 20 лет и более. При этом опухолевые плазматические клетки сохраняют свою жизнеспособность только при постоянном действии факторов роста, продуцируемых стромальными клетками костного мозга [55]. Имеются сообщения об аптотозингибирующем эффекте IGF-1 в отношении опухолевых плазматических клеток, который реализуется через активацию антиапоптотического PI-3K/Akt-сигнального пути, подавление экспрессии проапоптотического белка BIM из семейства BCL-2 или увеличение уровня белка FAIM (Fas apoptotic inhibitory molecule) [56–58].

С клинической точки зрения важно, что IGF-1 ингибирует апоптоз, вызываемый применяющимися при терапии ММ препаратами, и это имеет прямое отношение к развитию лекарственной устойчивости у больных ММ. Например, D.J. Kuhn и соавт. установили, что добавление IGF-1 к культуре миеломных клеток снижает их чувствительность к цитотоксическому действию бортезомиба (ингибитор активности протеасом) [59]. Однако совместное использование бортезомиба и специфического ингибитора рецептора IGF-R1 OSI-906 существенно повышает эффективность бортезомиба как *in vitro*, так и *in vivo*. Являясь мощным хемоаттрактантом, IGF-1 также индуцирует адгезию, инвазию и миграцию миеломных клеток [60, 61]. Под действием IGF-1 опухолевые плазматические клетки начинают вырабатывать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует формированию новых кровеносных сосудов в костном мозге [62]. При трансформации MGUS в ММ отмечается усиление ангиогенеза, а увеличение плотности микрососудов костного мозга коррелирует с неблагоприятным прогнозом для больных ММ [62]. Экспрессия гена *IGF-R1* также коррелирует с более низким уровнем выживаемости больных ММ [52].

Провоспалительный цитокин IL-6, подобно IGF-1, способен стимулировать пролиферацию опухолевых плазматических клеток, а добавление в культуральную среду нейтрализующих антител против IL-6 приводит к полной остановке роста этих клеток [63]. Показано, что пролиферативная активность IL-6 в отношении миеломных клеток реализуется через Ras-зависимый MAPK-киназный каскад [64]. Помимо ростстимулирующих эффектов, IL-6 проявляет также антиапопто-

тическую активность в отношении миеломных клеток, которая опосредуется в том числе путем усиления экспрессии ингибитора апоптоза MCL-1 [65]. TNF- α , как и IL-6, способен стимулировать переход опухолевых плазматических клеток в S-фазу клеточного цикла и их длительное выживание в условиях *in vitro*, хотя и с меньшей эффективностью [66]. TNF- α активирует киназы MEK, AKT и стимулирует продукцию миеломными клетками IL-6, который, в свою очередь, еще больше усиливает их пролиферацию и выживание [67]. Кроме того, TNF- α может усиливать миграцию опухолевых плазматических клеток [68]. Установлена прямая корреляция уровня TNF- α в сыворотке крови больных ММ с содержанием плазматических клеток в костном мозге [69], что, по мнению авторов, может использоваться для мониторинга эффективности различных протоколов лечения больных ММ.

Существенное значение в генезе ММ имеют также хемокины, вырабатываемые клетками жировой ткани. Как показали T.N. Trotter и соавт. [70], преадипоциты и зрелые адипоциты в условиях *in vitro* выделяют CXCL12 (также известный как stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) и CCL2 (также известный как monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), которые необходимы для хоуминга и поддержания жизнеспособности миеломных клеток в костном мозге. Достоверное увеличение числа PEF-1⁺-клеток (preadipocyte factor 1; также известный как DLK-1 – маркер преадипоцитов) жировой ткани в костном мозге больных ММ по сравнению со здоровыми донорами, а также увеличение (по отношению к зрелым адипоцитам) уровня продуцируемых преадипоцитами цитокинов и хемокинов [70] свидетельствуют о возможном участии преадипоцитов в прогрессии и диссеминации клеток ММ. При оценке ситуации важно то обстоятельство, что адипоциты различной степени зрелости могут активировать в опухолевых плазматических клетках разные сигнальные системы. Так, в условиях совместного культивирования преадипоциты активируют в миелоидных клетках Wnt/ β -катенинзависимый регуляторный путь, тогда как зрелые жировые клетки – ERK-зависимую сигнальную систему [70]. Другими словами, специфические медиаторы, поступающие от преадипоцитов, способствуют миграции и выживанию (в том числе за счет подавления активности каспазы 3) клеток ММ, а продуцируемые адипоцитами паракринные медиаторы – их пролиферации.

Влияние адипоцитов костного мозга на клеточные элементы костного мозга при множественной миеломе

Следует отметить, что опухолевые плазматические клетки не единственные «мишени» для биорегуляторов, вырабатываемых АКМ. Определенно можно утверждать, что в АКМ-ассоциированный генез ММ также вовлечены ГСК, МСК, остеобласты, остеокласты, эндотелиальные клетки и клетки иммунной



Рис. 2. Клеточные механизмы патогенеза множественной миеломы с участием адипоцитов костного мозга (АКМ)
Fig. 2. Cell mechanisms of MM pathogenesis mediated by bone marrow adipocytes (BMA)

системы (рис. 2). Рассмотрим эти типы межклеточных взаимодействий в костном мозге более детально.

Гемопоэтические стволовые клетки

Как известно, ГСК и гемопоэтические клетки-предшественники находятся в костном мозге и отвечают за миелопоэз, эритропоэз, тромбопоэз и лимфопоэз. Помимо обеспечения непрерывного обновления клеток крови и иммунной системы, ГСК также регулируют процессы ремоделирования костной ткани. Важным условием для длительного самоподдержания ГСК и реализации генетических программ дифференцировки является необходимость их пребывания в гемопоэтических нишах костного мозга. Данные ряда экспериментальных исследований указывают на то, что АКМ также участвуют в регуляции кроветворения, в том числе, воздействуя на ГСК. О. Naveiras и соавт. установили, что АКМ подавляют гемопоэз в костном мозге мышей [24]. Оказалось, что в образцах костного мозга с повышенным содержанием АКМ относительное содержание ГСК и всех классов гемопоэтических клеток-предшественников было в 2–3 раза ниже по сравнению с образцами костного мозга, которые практически не содержали АКМ. В то же время у животных с генетически обусловленными нарушениями образования АКМ отмечалось успешное восстановление кроветворения после абляции костного мозга облучением [24]. Отрицательное влияние АКМ на эффективность трансплантации ГСК удавалось минимизировать с помощью фармакологического ингибитора PPAR- γ BADGE. Y. Luo и соавт. представили доказательства того, что двухнедельное содержание животных на диете с высоким содержанием жиров не только приводит к повышению уровня АКМ, но и снижает долю ГСК в костном мозге [71]. Восстановление кроветворения после воздействия цитарабина (Ara-C) проходит намного эффективнее у животных с подав-

ленным адипогенезом (после использования препарата BADGE), чем в контрольной группе [72]. Вместе с тем другими авторами значимых изменений в содержании ГСК в костном мозге в условиях усиления адипогенеза *in vivo* не отмечено [73]. Имеется сообщение о способности TNF- α , который вырабатывается в том числе адипоцитами, уменьшать число CD34⁺ гемопоэтических клеток-предшественников, продуцирующих гемоглобин [74]. Особый интерес вызывают данные о том, что адипоциты способны регулировать метаболизм железа [75], что имеет прямое отношение к развитию анемии.

Мезенхимальные стволовые клетки

Несмотря на то что в организме МСК распространены повсеместно, единственной тканью, в которой они могут непосредственно взаимодействовать с ГСК, является костный мозг. Считается, что в костном мозге МСК выполняют следующие функции: 1) формирование гемопоэтического микроокружения; 2) формирование стромального микроокружения; 3) участие в морфогенезе; 4) самоподдержание и восстановление пула МСК; 5) участие в гомеостатических реакциях организма и процессах регенерации, репарации и адаптации системы мезенхимальных клеток в норме и патологии [76]. В контексте данного обзора важно отметить мультипотентные свойства МСК, т. е. исключительную способность дифференцироваться в различные типы мезенхимальных клеток, включая остеобласты и адипоциты [77]. Получены данные, свидетельствующие о том, что адипоциты продуцируют факторы, стимулирующие дифференцировку МСК в адипогенном, а не в остеогенном направлении [78, 79]. Избыточное накопление адипоцитов в костном мозге приводит, с одной стороны, к подавлению кроветворения, с другой – способствует пролиферации и выживанию опухолевых плазматических клеток благодаря

увеличению выработки адипоцитами факторов роста, цитокинов и хемокинов (см. выше). Кроме того, в результате снижения остеогенной дифференцировки МСК происходит смещение баланса образования/резорбции костной ткани в сторону усиления последнего.

Сигналы, которые инициируют дифференцировку МСК в адипоциты, пока охарактеризованы недостаточно, но известно, что они включают хемерин, секретлируемые формы белков DLK-1 и FRP-1 (frizzled related protein 1) [78, 80]. Одним из основных источников хемерина в организме являются адипоциты, и доказано, что свое биологическое действие этот адипокин реализует через специфические CMKLR1-рецепторы [81]. При проведении клинических исследований было показано, что уровень хемерина в плазме крови повышается пропорционально увеличению ИМТ и концентрации триглицеридов в крови [81]. При этом S. Murganandan и соавт. [79] убедительно доказали, что при утрате CMKLR1-рецепторов МСК дифференцируются в остеобласты. Для больных ММ характерно снижение пролиферативной способности МСК и их остеогенного дифференцировочного потенциала [82, 83]. У таких больных уровень хемерина в сыворотке крови оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (199,2 нг/мл по сравнению с 156,5 нг/мл; $p < 0,001$) [43]. Установлена прямая корреляция со стадией заболевания — средние значения содержания сывороточного хемерина составили 168,2; 189,5 и 255,2 нг/мл у больных ММ в I, II и III стадии соответственно. Поскольку стромальные клетки и преадипоциты, полученные от больных ММ, продуцируют хемерин, а миеломные клетки экспрессируют CMKLR1-рецепторы, постулируется, что этот адипокин участвует в генезе ММ через паракринный механизм [43].

Остеобласты и остеокласты

Как уже отмечалось выше, поражение костей — один из ведущих симптомов ММ [2]. Изменения костной ткани проявляются остеолитическими поражениями, остеопорозом, патологическими переломами и гиперкальциемией. Почти у 90 % больных ММ поражение костей выявляется в развернутой стадии заболевания, у 80 % таких пациентов наблюдаются переломы костей [84]. Поражение костей скелета является результатом дисбаланса в формировании и резорбции костной ткани, вызванного либо увеличением числа и активности остеокластов, либо подавлением образования остеобластов. За последние 10–15 лет было идентифицировано множество эндогенных индукторов остеокластов, среди которых такие цитокины и факторы роста, как TNFSF11 (TNF superfamily member 11, также известный как RANKL), IL-6, TNF- α , VEGF и др. Установлено, что ген *TNFSF11* кодирует белок из семейства TNF, который служит лигандом для остеопротегерина и выполняет функцию ключевого регулятора дифференцировки и активации остеоклас-

тов [85]. Действие остеопротегерина, направленное на ингибирование конечной стадии дифференцировки остеокластов и резорбцию кости, основано на специфическом связывании и нейтрализации действия RANKL. Используя метод проточной цитометрии, S. Takeshita и соавт. установили, что преадипоциты экспрессируют связанный с клеточной мембраной RANKL. Число RANKL⁺-клеток в костном мозге увеличивается с возрастом, тогда как уровень остеопротегерина снижается [86]. Это была одна из первых работ, в которой удалось установить связь адипогенеза в костном мозге с усилением резорбции костной ткани.

Отметим, что, разрушая эндост, остеокласты способствуют выходу опухолевых плазматических клеток из костного мозга в кровотоки. Помимо воздействия на остеокласты, адипоциты в условиях костномозгового микроокружения оказывают выраженное влияние на остеобласты. В условиях совместного культивирования с преадипоцитами остеобласты показали значительно более низкие уровни дифференцировки и функциональной активности (низкие показатели минеральной плотности костной ткани и снижение уровней щелочной фосфатазы, остерикса, остеокальцина и транскрипционного фактора RUNX2) [87]. Кроме того, отмечено снижение выживаемости остеобластов (в том числе, в результате активации каспаз 3 и 7 с последующей апоптотической гибелью этих клеток) и, как следствие, неполноценное образование кости. Поскольку пальмитиновая и стеариновая кислоты преобладали в кондиционированной среде, а указанные адипоцитопосредованные эффекты блокировались ингибитором синтазы жирных кислот церулинином, сделан вывод о том, что липотоксическое действие адипоцитов на остеобласты реализуется через продукцию свободных жирных кислот.

Как было показано B.S. Moonga и соавт., активация рецептора IL-6 после связывания со специфическим лигандом стимулирует резорбцию костной ткани [88]. Кроме того, IL-6 способен усиливать экспрессию RANKL остеобластами, что приводит к стимуляции остеокластогенеза. VEGF, связываясь со своими рецепторами, расположенными преимущественно на цитоплазматической мембране остеокластов, индуцирует резорбцию костной ткани за счет стимуляции выживания зрелых остеокластов [89]. В кондиционированной среде адипоцитов отмечается также повышенное содержание матриксных металлопротеиназ, которые способны усиливать активность остеокластов [38].

Эндотелиальные клетки

Общепризнано, что начальные этапы ангиогенеза контролируются преимущественно 2 группами биорегуляторов — проангиогенными (например, VEGF, фактором роста фибробластов 2-го типа (FGF-2), фактором роста гепатоцитов (HGF), IL-6, ангиопоэтином 2)

и антиангиогенными (например, ангиостатином, эндостатином, тромбоспондином, IL-12, ангиопоэтином 1) факторами, специфические рецепторы которых имеются на эндотелиальных клетках [90]. Ангиогенез, вызванный нарушением баланса между про- и антиангиогенными факторами, считается необходимым условием роста опухоли, ее инвазии и метастазирования [90–92]. Трансформация MGUS в ММ и последующее прогрессирование заболевания сопровождаются усилением ангиогенеза, в частности прогрессирующим увеличением плотности микрососудов в образцах костномозговой ткани (средние значения этого показателя у больных MGUS, с впервые диагностированной ММ и рецидивами ММ составили 3, 11 и 20 соответственно) [93].

Показатель плотности микрососудов у больных ММ прямо коррелирует с содержанием плазматических клеток, что указывает на участие ангиогенеза в стимуляции пролиферации клеток опухолевого клона. Установлено, что плотность микрососудов в гистологическом препарате костного мозга может иметь прогностическое значение – выживаемость пациентов с впервые диагностированной ММ при высоком и среднем/низком уровнях ангиогенеза в костном мозге составляет 28 и 53 мес ($p = 0,02$) [93]. Несмотря на то что содержание ангиогенных факторов в сыворотке крови больных ММ, как правило, ниже, чем в костном мозге [94], их уровень достоверно превышает таковой у здоровых доноров или больных MGUS. Например, средние значения содержания FGF-2 в сыворотке крови составляют 4,7; 6,2; 6,3; 13,4 и 21,7 пг/мл у здоровых лиц, пациентов с MGUS, больных ММ в I, II и III стадии заболевания соответственно [95]. При этом у больных, отвечающих на химиотерапию, отмечено достоверное снижение уровней FGF-2, VEGF и HGF в сыворотке крови по сравнению с исходным (до лечения) содержанием (23,9 и 6,5 пг/мл для FGF-2, 223 и 105 пг/мл для VEGF, 1429 и 1077 пг/мл для HGF). Отметим, что у больных, у которых не удалось добиться ремиссии, значительного снижения уровней указанных ангиогенных факторов не наблюдалось [95].

Добавление кондиционированной адипоцитами культуральной среды к эндотелиальным клеткам стимулирует формирование из них трубчатых структур в условиях *in vitro* [38]. Ангиогенная активность повышалась пропорционально увеличению ИМТ и была наибольшей при добавлении культуральной среды от адипоцитов лиц с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) или с морбидным ожирением (ИМТ 35–40 кг/м²). Адипоциты могут стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также формирование из них тубулярных структур путем самостоятельной выработки секретируемых проангиогенных факторов (лептин, VEGF или IL-6 [96–99]) либо опосредованно, через IGF-1-индуцированную продукцию VEGF опухолевыми плазматическими клетками [62]. Кроме того, увеличение ангиогенной способности кондицио-

ванной адипоцитами культуральной среды коррелирует с повышением энзиматической активности секретируемой эндопептидазы MMP-2 [38], которая способна расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, что необходимо для миграции эндотелиальных клеток по направлению к ангиогенному стимулу.

Клетки иммунной системы

Помимо истощения гуморального звена иммунной системы, связанного в том числе с подавлением продукции нормальных иммуноглобулинов [100], для ММ характерно наличие серьезных нарушений клеточного иммунитета. У таких больных, как правило, отмечается снижение числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и ослабление функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов [101]. Кроме того, у больных ММ происходят снижение числа естественных киллеров (ЕК) и ослабление их функциональной активности [101]. Как известно, на поверхности активированных Т-лимфоцитов и ЕК-клеток присутствует рецептор PD-1 (также известный как programmed cell death 1, PDCD1) [102]. Его активация вследствие связывания со специфическим лигандом PD-L1 блокирует регуляторные сигналы от Т-клеточного рецептора (TCR) и активационных рецепторов на Т- и ЕК-клетках, что приводит к снижению функциональной активности Т-клеток, а также ингибированию цитотоксичности и секреции интерферона γ (IFN- γ) ЕК-клетками. В отличие от нормальных плазматических клеток, миеломные клетки больных ММ экспрессируют PD-L1 [103]. Поскольку при использовании антител против PD-1 отмечается восстановление активности ЕК- и Т-клеток в отношении опухолевых плазматических клеток [104, 105], непосредственное участие системы PD-1/PD-L1 в подавлении эффекторных иммунных механизмов при ММ не вызывает сомнений. Согласно недавним наблюдениям J.R. Ingram и соавт. [106] адипоциты из бурой жировой ткани также экспрессируют PD-L1.

Следует упомянуть еще об одном механизме супрессорного действия адипоцитов на эффекторные иммунные клетки. Показано, что добавление кондиционированной адипоцитами среды достоверно снижает цитотоксическую активность ЕК в отношении опухолевых клеток [107]. При этом совместное культивирование указанных клеток в присутствии антител против IL-6 или лептина приводит к восстановлению цитотоксической активности ЕК, что указывает на прямую связь угнетения функциональной активности ЕК с выработкой адипокинов. Хотя подобные данные в отношении АКМ пока отсутствуют, исследования в этом направлении представляются весьма перспективными.

Существенную роль в регуляции иммунного ответа при аутоиммунных реакциях и онкологических заболеваниях играют НКТ-клетки. Аналогично Т-лимфоцитам они участвуют в распознавании аутоантигенов

и чужеродных антигенов. Подобно другим Т-лимфоцитам, NKT-клетки характеризуются наличием TCR, который участвует в распознавании липидных антигенов, связанных с молекулами комплекса гистосовместимости CD1d, экспрессируемыми антигенпрезентирующими клетками [108]. В зависимости от экспрессии генов варибельных областей α - и β -цепей TCR различают NKT-клетки, несущие инвариантные (iNKT-клетки, NKT-клетки 1-го типа) или варибельные (NKT-клетки 2-го типа) TCR. Продуцируемые активированными iNKT-клетками цитокины IFN- γ и TNF- α способствуют дифференцировке CD4⁺-клеток в Т-хелперы 1-го типа (Th1), тогда как IL-4 и IL-13 – в Т-хелперы 2-го типа (Th2) [108]. У больных ММ отмечаются уменьшение числа iNKT-клеток и недостаточная продукция ими IFN- γ [109, 110]. Кроме того, уровень CD1d на антигенпрезентирующих клетках достоверно снижается при прогрессировании заболевания, что авторы работы связывают с подавлением иммунных механизмов защиты организма [111].

Получены данные, свидетельствующие о повышении уровня лептина в сыворотке крови и содержания рецептора лептина на iNKT-клетках периферической крови и костного мозга больных ММ по сравнению с условно здоровыми донорами [112]. Результаты экспериментов по совместному культивированию iNKT-клеток, стимулированных лигандом CD1d α -галактозилцерамидом (α -GalCer), и миеломных клеток показали, что добавление лептина в среду приводит к значительному снижению способности iNKT-клеток секретировать IFN- γ . Более того, блокирование с помощью антител рецептора лептина на iNKT-клетках способствует усилению их активации и продукции IFN- γ и TNF- α , что сопровождается развитием выраженного иммунного ответа на клетки миеломы у экспериментальных животных [112].

Известно, что макрофаги являются одним из основных клеточных элементов костномозгового микроокружения [113] и занимают лидирующее место в первой линии защиты организма как против различных инфекций, так и против опухолевых клеток. При определенных условиях отмечается активация макрофагов по фенотипам M1 и M2, функциональные характеристики которых принципиально различаются. В частности, M1-макрофаги способны вызывать гибель опухолевых клеток, тогда как M2-макрофаги отвечают за супрессию адаптивного иммунитета [114]. Не останавливаясь на хорошо изученных механизмах поляризации макрофагов, отметим лишь факт участия в этом процессе IGF-1 [115], который в достаточных количествах продуцируется АКМ.

Одними из ключевых рецепторов клеток врожденной иммунной системы являются Toll-подобные рецепторы (TLR), распознающие определенные высококонсервативные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) в структуре различных патогенов [116]. Помимо экзогенных PAMP,

TLR способны связывать разнообразные молекулы эндогенного происхождения, включая продукты расщепления версикана, который относится к классу хондроитинсульфат протеогликанов внеклеточного матрикса. Появляется все больше работ, из результатов которых следует, что версикан и продукты его расщепления непосредственно участвуют в регуляции воспаления, адгезии, миграции и пролиферации клеток, ремоделирования тканей [117–119]. С. Норе и соавт. установили наличие фрагментов версикана в биопсийных образцах костного мозга больных ММ, но не больных лимфомой или здоровых доноров [120]. Авторы также показали, что в костномозговом микроокружении продукты расщепления версикана активируют тромбоциты, экспрессирующие гетеродимерные формы TLR-2/6. При прогрессии ММ активированные тромбоциты продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 β , IL-6 и TNF- α [120], которые способствуют выживанию и пролиферации опухолевых плазматических клеток. Имеются сообщения о том, что адипоциты экспрессируют версикан и секретируют его в среду культивирования *in vitro* [121, 122].

Приведены убедительные доказательства того, что активация макрофагов и прогрессия ММ зависят от активности TPL2 серин-/треонин-киназы (также известной как mitogen-activated protein kinase kinase, MAP3K8) [120]. В частности, у *Tpl2*^{-/-} мышей отмечаются блокирование провоспалительного фенотипа в макрофагах костного мозга и снижение пролиферативного потенциала опухолевых плазматических клеток. Кроме того, для макрофагов костного мозга у животных, дефицитных по гену *Tpl2*, характерна поляризация в M1-клетки [120]. У животных с обеими аллелями гена *Tpl2* на поздних стадиях развития ММ также отмечено уменьшение соотношения M1/M2-макрофагов костного мозга при увеличении субпопуляции CD68^{hi}/Ly6C^{hi}-клеток. Помимо индуцированной версиканом активации киназы TPL2 в макрофагах, поляризация в M2-клетки может происходить в результате продукции адипоцитами хемокина CXCL12 [70], который связывается со своим рецептором CXCR4 на макрофагах костного мозга больных ММ [123]. Еще одним важным медиатором приобретения макрофагами M2 фенотипа после воздействия адипоцитов служат ненасыщенные жирные кислоты, в частности линоленовая и олеиновая кислоты [124].

Существенную роль в подавлении клеточного звена противоопухолевого иммунитета играет гетерогенная популяция супрессорных клеток костного мозга миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC). По своим фенотипическим и функциональным характеристикам MDSC отличаются от зрелых миелоидных клеток (макрофагов, дендритных клеток или нейтрофилов). Согласно принятой номенклатуре MDSC представлены 2 субпопуляциями незрелых клеток миелоидного происхождения:

полиморфноядерными (PMN-MDSC) и моноцитарными (M-MDSC) клетками [125]. PMN-MDSC и M-MDSC отличаются не только по морфологическим и фенотипическим признакам, но и обладают уникальными (хотя частично перекрывающимися) функциональными характеристиками, что отражает их разную роль при различных патологических состояниях. Вместе с тем обе субпопуляции MDSC проявляют супрессорную активность в отношении Т-лимфоцитов, ЕК- или НКТ-клеток, макрофагов и дендритных клеток, используя разнообразные механизмы [126]. К важным функциональным особенностям MDSC следует также отнести их участие в привлечении регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [127], а также способность дифференцироваться в макрофаги с М2-фенотипом [128]. Понятно, что Treg и М2-макрофаги в комбинации с MDSC способствуют усилению иммуносупрессии, в том числе при ММ.

В нескольких независимых исследованиях было обнаружено увеличение уровня PMN-MDSC, но не M-MDSC в костном мозге и периферической крови больных ММ по сравнению со здоровыми донорами [129, 130]. При совместном культивировании MDSC больных ММ и Т-лимфоцитов установлено ингибирующее действие MDSC как на пролиферацию Т-клеток, так и секрецию ими IFN- γ , что подтверждает иммуносупрессорный эффект MDSC. Важно, что содержание MDSC в костном мозге или периферической крови больных ММ ассоциируется со стадией заболевания и эффективностью проводимого лечения [127, 130, 131].

V.K. Clements и соавт. установили, что при использовании диеты с высоким (до 60 %) содержанием жира у животных – носителей опухолей отмечается повышение (по сравнению с низкожировой диетой) содержания MDSC в периферической крови и, соответственно, уменьшение сроков выживаемости, что сопровождалось ингибированием активности антигенспецифических CD8⁺-лимфоцитов [132]. Более того, введение животным антител против рецептора лептина приводило к существенному снижению содержания MDSC в периферической крови. Полученные данные указывают на прямую регуляцию лептином накопления MDSC у животных, содержащихся на диете с высоким содержанием жира. Выше уже было отмечено, что, помимо лептина, АКМ продуцируют в костномозговое микроокружение ряд провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β и др.), что создает условия для усиления экспансии и активности MDSC посредством

паракринного механизма [133–135]. Исследования в этом направлении пока немногочисленны, но их результаты свидетельствуют о том, что иммунорегуляторные эффекты АКМ при ММ могут реализовываться за счет как ингибирования активности эффекторных клеток, так и активации супрессорных клеток.

Заключение

Выраженный интерес к клеткам жировой ткани со стороны онкологов был вызван результатами эпидемиологических исследований, согласно которым избыточная масса тела ассоциируется с повышенным риском развития определенных форм злокачественных новообразований и прогрессии уже возникших опухолей [136]. По мере изучения адипоцитов стали накапливаться факты, указывающие на возможное участие АКМ как доминирующего клеточного компонента костномозгового микроокружения в развитии и прогрессии ММ. Среди актуальных направлений в изучении данного вопроса – характер и особенности взаимодействия АКМ с опухолевыми плазматическими клетками, ГСК, гемопоэтическими клетками-предшественниками, МСК, остеобластами, остеокластами, эндотелиальными клетками и клетками иммунной системы, а также участие АКМ в формировании внеклеточного матрикса. Становится очевидным, что один из основных механизмов реализации перечисленных выше межклеточных взаимодействий связан с выработкой АКМ различных биологически активных субстанций как белковой, так и иной природы. Следует отметить, что помимо АКМ в этих взаимодействиях участвуют также и другие клеточные элементы костного мозга, которые, в свою очередь, влияют на АКМ.

Приведенные в статье данные позволяют получить общее представление о роли АКМ в развитии характерных для больных ММ патологических изменений в различных органах и тканях. Кроме того, раскрываются новые аспекты регуляторного действия АКМ на эффекторные и супрессорные иммунные клетки и анализируются возможные механизмы участия АКМ в развитии иммуносупрессии, которая способствует прогрессии ММ и возникновению инфекционных осложнений. Эти проблемы начали разрабатываться совсем недавно, однако полученные факты (порой косвенные) расширяют наши представления о роли АКМ как патогенетических факторов развития и прогрессии ММ и создают основу для разработки новых терапевтических подходов.

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

1. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 423–448. [Votyakova O.M., Demina E.A. Multiple myeloma. In: Clinical Oncohematology: physicians guide. Ed.: M.A. Volkova. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 423–448. (In Russ.)].
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. PMID: 25439696.
3. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). *Вестник гематологии* 2014;X(3):6–39. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (lecture). *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2014;X(3):6–39. (In Russ.)].
4. Podar K., Tai Y.T., Hideshima T. et al. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14(1): 99–127. DOI: 10.1517/14728210802676278. PMID: 19249983.
5. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute. Eds.: M.D. Bethesda, A.M. Noone, N. Howlader et al. Section 18. Myeloma. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
6. Ailawadhi S., Aldoss I.T., Yang D. et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol* 2012;158(1):91–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09124.x. PMID: 22533740.
7. Myeloma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086429/>.
8. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні, 2016–2017. *Бюлетень Національного канцер-реєстру* 2018;19:66–7. [Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Mikhaylovich Yu. Y. et al. Cancer in Ukraine, 2016–2017. *Bulletin of the National Cancer Register* 2018;19: 66–7. (In Ukrainian)].
9. Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Zavelevich M.P. et al. Overview on association of different types of leukemias with radiation exposure. *Exp Oncol* 2015;37(2):89–93. PMID: 26112933.
10. Bazyka D., Prsyazhnyuk A., Gudzenko N. et al. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers. *Health Phys* 2018;115(1):161–9. DOI: 10.1097/HP.0000000000000868. PMID: 29787442.
11. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. PMID: 1182674.
12. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242. PMID: 15809451.
13. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. PMID: 26240224.
14. Ricci C., Cova M., Kang Y.S. et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology* 1990;177(1):83–8. DOI: 10.1148/radiology.177.1.2399343. PMID: 2399343.
15. Schellinger D., Lin C.S., Hatipoglu H.G., Fertikh D. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1620–7. PMID: 11559519.
16. Scheller E.L., Doucette C.R., Learman B.S. et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun* 2015;6:7808. DOI: 10.1038/ncomms8808. PMID: 26245716.
17. Griffith J.F., Yeung D.K., Ma H.T. et al. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(1):225–30. DOI: 10.1002/jmri.23619. PMID: 22337076.
18. Bukowska J., Frazier T., Smith S. et al. Bone marrow adipocyte developmental origin and biology. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(3):312–9. DOI: 10.1007/s11914-018-0442-z. PMID: 29667012.
19. Ghali O., Al Rassy O., Hardouin P., Chauveau C. Increased bone marrow adiposity in a context of energy deficit: The tip of the iceberg? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:125. DOI: 10.3389/fendo.2016.00125. PMID: 27695438.
20. Tencerova M., Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:127. DOI: 10.3389/fendo.2016.00127. PMID: 27708616.
21. Dong X., Bi L., He S. et al. FFAs-ROS-ERK/P38 pathway plays a key role in adipocyte lipotoxicity on osteoblasts in co-culture. *Biochimie* 2014;101:123–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.01.002. PMID: 24424405.
22. Liu Z., Xu J., He J. et al. Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget* 2015;6(33):34329–41. DOI: 10.18632/oncotarget.6020. PMID: 26455377.
23. Amable P.R., Teixeira M.V., Carias R.B. et al. Gene expression and protein secretion during human mesenchymal cell differentiation into adipogenic cells. *BMC Cell Biol* 2014;15:46. DOI: 10.1186/s12860-014-0046-0. PMID: 25526965.
24. Naveiras O., Nardi V., Wenzel P.L. et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009;460(7252):259–63. DOI: 10.1038/nature08099. PMID: 19516257.
25. Tuljapurkar S.R., McGuire T.R., Brusnahan S.K. et al. Changes in human bone marrow fat content associated with changes in hematopoietic stem cell numbers and cytokine levels with aging. *J Anat* 2011;219(5):574–81. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01423.x. PMID: 21923862.
26. Corre J., Planat-Benard V., Corberand J.X. et al. Human bone marrow adipocytes support complete myeloid and lymphoid differentiation from human CD34 cells. *Br J Haematol* 2004;127(3): 344–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05198.x. PMID: 15491297.
27. Gainsford T., Willson T.A., Metcalf D. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25):14564–8. PMID: 8962092.
28. Poloni A., Maurizi G., Serrani F. et al. Molecular and functional characterization of human bone marrow adipocytes. *Exp Hematol* 2013;41(6):558–66. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.02.005. PMID: 23435314.
29. Mattiucci D., Maurizi G., Izzi V. et al. Bone marrow adipocytes support hematopoietic stem cell survival. *J Cell Physiol* 2018;233(2):1500–11. DOI: 10.1002/jcp.26037. PMID: 28574591.
30. Cawthorn W.P., Scheller E.L., Learman B.S. et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* 2014;20(2):368–75. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.06.003. PMID: 24998914.
31. Di Mascio L., Voermans C., Uquezw M. et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007;178(6):3511–20. PMID: 17339446.

32. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794–8. DOI: 10.1056/NEJMs1606602. PMID: 27557308.
33. Teras L.R., Kitahara C.M., Birmann B.M. et al. Body size and multiple myeloma mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol* 2014;166(5):667–76. DOI: 10.1111/bjh.12935. PMID: 24861847.
34. Thordardottir M., Lindqvist E.K., Lund S.H. et al. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: a population-based study. *Blood Adv* 2017;1(24):2186–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007609. PMID: 29296866.
35. Doucette C.R., Horowitz M.C., Berry R. et al. A high fat diet increases bone marrow adipose tissue (MAT) but does not alter trabecular or cortical bone mass in C57BL/6J mice. *J Cell Physiol* 2015;230(9):2032–7. DOI: 10.1002/jcp.24954. PMID: 25663195.
36. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I. Клиническая онкогематология 2013;6(3):237–57. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis). Part I. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2013;6(3):237–57. (In Russ.)].
37. Neri P., Bahlis N.J. Targeting of adhesion molecules as a therapeutic strategy in multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12(7):776–96. PMID: 22671924.
38. Bullwinkle E.M., Parker M.D., Bonan N.F. et al. Adipocytes contribute to the growth and progression of multiple myeloma: Unraveling obesity related differences in adipocyte signaling. *Cancer Lett* 2016;380(1):114–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.06.010. PMID: 27317873.
39. Caers J., Deleu S., Belaid Z. et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2007;21(7):1580–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2404658. PMID: 17377589.
40. Фильченков А.А., Залесский В.Н. Лептин, адипоциты и ожирение организма. Российский биотерапевтический журнал 2007;6(3):30–7. [Philchenkov A.A., Zaleskiy V.N. Leptin, adipocytes and obesity. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2007;6(3):30–7. (In Russ.)].
41. Yu W., Cao D.D., Li Q.B. et al. Adipocytes secreted leptin is a pro-tumor factor for survival of multiple myeloma under chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7(52):86075–86. DOI: 10.18632/oncotarget.13342. PMID: 27863383.
42. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Sfiridaki A. et al. Serum levels of leptin in multiple myeloma patients and its relation to angiogenic and inflammatory cytokines. *Int J Biol Markers* 2004;19(1):52–7. PMID: 15077927.
43. Westhrin M., Moen S.H., Kristensen I.B. et al. Chemerin is elevated in multiple myeloma patients and is expressed by stromal cells and pre-adipocytes. *Biomark Res* 2018;6:21. DOI: 10.1186/s40364-018-0134-y. PMID: 29946468.
44. Medina E.A., Oberheu K., Polusani S.R. et al. PKA/AMPK signaling in relation to adiponectin's antiproliferative effect on multiple myeloma cells. *Leukemia* 2014;28(10):2080–9. DOI: 10.1038/leu.2014.112. PMID: 24646889.
45. Dalamaga M., Christodoulatos G.S. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;23(1):5–20. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0016. PMID: 26057219.
46. Fowler J.A., Lwin S.T., Drake M.T. et al. Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease. *Blood* 2011;118(22):5872–82. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330407. PMID: 21908434.
47. Hofmann J.N., Birmann B.M., Teras L.R. et al. Low levels of circulating adiponectin are associated with multiple myeloma risk in overweight and obese individuals. *Cancer Res* 2016;76(7):1935–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2406. PMID: 26921332.
48. Hofmann J.N., Mailankody S., Korde N. et al. Circulating adiponectin levels differ between patients with multiple myeloma and its precursor disease. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(8):1317–20. DOI: 10.1002/oby.21894. PMID: 28602036.
49. Santo L., Teras L.R., Giles G.G. et al. Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br J Cancer* 2017;117(8):1241–5. DOI: 10.1038/bjc.2017.282. PMID: 28829767.
50. Freund G.G., Kulas D.T., Mooney R.A. Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple myeloma cell line, RPMI 8226. *J Immunol* 1993;151(4):1811–20. PMID: 7688386.
51. Wang M.C., Fu X.D., Li M.X. PI-3K/Akt/GSK-3beta signaling cascades stimulated by insulin like growth factor-I contribute to multiple myeloma cells proliferation and survival. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(14):1226–9. PMID: 16863618.
52. Sprynski A.C., Hose D., Caillot L. et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood* 2009;113(19):4614–26. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170464. PMID: 19228610.
53. Drewinko B., Alexanian R. Growth kinetics of plasma cell myeloma. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(5):1247–53. PMID: 857025.
54. Durie B.G., Salmon S.E., Moon T.E. Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 1980;55(3):364–72. PMID: 7357075.
55. Gu Z.J., De Vos J., Rebouissou C. et al. Agonist anti-gp130 transducer monoclonal antibodies are human myeloma cell survival and growth factors. *Leukemia* 2000;14(1):188–97. PMID: 10637495.
56. Tu Y., Gardner A., Lichtenstein A. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase pathway in multiple myeloma plasma cells: roles in cytokine-dependent survival and proliferative responses. *Cancer Res* 2000;60(23):6763–70. PMID: 11118064.
57. Huo J., Xu S., Lin B. et al. Fas apoptosis inhibitory molecule is upregulated by IGF-1 signaling and modulates Akt activation and IRF4 expression in multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(5):1165–71. DOI: 10.1038/leu.2012.326. PMID: 23138182.
58. De Bruyne E., Bos T.J., Schuit F. et al. IGF-1 suppresses Bim expression in multiple myeloma via epigenetic and posttranslational mechanisms. *Blood* 2010;115(12):2430–40. DOI: 10.1182/blood-2009-07-232801. PMID: 20086250.
59. Kuhn D.J., Berkova Z., Jones R.J. et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor to overcome bortezomib resistance in preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2012;120(16):3260–70. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386789. PMID: 22932796.
60. Tai Y.T., Podar K., Catley L. et al. Insulin-like growth factor-1 induces adhesion and migration in human multiple myeloma cells via activation of beta1-integrin and phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT signaling. *Cancer Res* 2003;63(18):5850–8. PMID: 14522909.
61. Qiang Y.W., Yao L., Tosato G., Rudikoff S. Insulin-like growth factor I induces migration and invasion of human multiple myeloma cells. *Blood* 2004;103(1):301–8. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2066. PMID: 14504085.
62. Bieghs L., Johnsen H.E., Maes K. et al. The insulin-like growth factor system in multiple myeloma: diagnostic and therapeutic potential. *Oncotarget* 2016;7(30):48732–52. DOI: 10.18632/oncotarget.8982. PMID: 27129151.

63. Klein B., Zhang X.G., Lu Z.Y., Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995;85(4): 863–72. PMID: 7849308.
64. Ogata A., Chauhan D., Teoh G. et al. IL-6 triggers cell growth via the Ras-dependent mitogen-activated protein kinase cascade. *J Immunol* 1997;159(5):2212–21. PMID: 9278309.
65. Jourdan M., De Vos J., Mechti N., Klein B. Regulation of BCL-2-family proteins in myeloma cells by three myeloma survival factors: interleukin-6, interferon-alpha and insulin-like growth factor 1. *Cell Death Differ* 2000;7(12):1244–52. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400758. PMID: 11175262.
66. Jourdan M., Tarte K., Legouffe E. et al. Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells. *Eur Cytokine Netw* 1999;10(1):65–70. PMID: 10210775.
67. Lee C., Oh J.I., Park J. et al. TNF α mediated IL-6 secretion is regulated by JAK/STAT pathway but not by MEK phosphorylation and AKT phosphorylation in U266 multiple myeloma cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:580135. DOI: 10.1155/2013/580135. PMID: 24151609.
68. Jöhre K., Janke K., Krugmann J. et al. Transendothelial migration of myeloma cells is increased by tumor necrosis factor (TNF)-alpha via TNF receptor 2 and autocrine up-regulation of MCP-1. *Clin Cancer Res* 2004;10(6):1901–10. PMID: 15041705.
69. Jurisic V., Colovic M. Correlation of sera TNF-alpha with percentage of bone marrow plasma cells, LDH, beta2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma. *Med Oncol* 2002;19(3):133–9. DOI: 10.1385/MO:19:3:133. PMID: 12482123.
70. Trotter T.N., Gibson J.T., Sherpa T.L. et al. Adipocyte-lineage cells support growth and dissemination of multiple myeloma in bone. *Am J Pathol* 2016;186(11):3054–63. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.012. PMID: 27648615.
71. Luo Y., Chen G.L., Hannemann N. et al. Microbiota from obese mice regulate hematopoietic stem cell differentiation by altering the bone niche. *Cell Metab* 2015;22(5):886–94. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.020. PMID: 26387866.
72. Zhu R.J., Wu M.Q., Li Z.J. et al. Hematopoietic recovery following chemotherapy is improved by BADGE-induced inhibition of adipogenesis. *Int J Hematol* 2013;97(1):58–72. DOI: 10.1007/s12185-012-1233-4. PMID: 23264188.
73. Spindler T.J., Tseng A.W., Zhou X., Adams G.B. Adipocytic cells augment the support of primitive hematopoietic cells *in vitro* but have no effect in the bone marrow niche under homeostatic conditions. *Stem Cells Dev* 2014;23(4): 434–41. DOI: 10.1089/scd.2013.0227. PMID: 24083324.
74. Grigorakaki C., Morceau F., Chateaueux S. et al. Tumor necrosis factor α -mediated inhibition of erythropoiesis involves GATA-1/GATA-2 balance impairment and PU.1 over-expression. *Biochem Pharmacol* 2011;82(2):156–66. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.03.030. PMID: 21501595.
75. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev* 2013;14(10):771–9. DOI: 10.1111/obr.12057. PMID: 23841713.
76. Пыко И.В., Корень С.В., Квачева З.Б., Федулов А.С. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга: свойства, функции, возможность использования в регенеративной и восстановительной терапии. *Медицинский журнал* 2007;(4):18–22. [Pyko I.V., Koren S.V., Kvacheva Z.B., Fedulov A.S. Bone marrow mesenchymal stem cells: properties, functions, possibility of use in regenerative therapy. *Meditsinskiy zhurnal = Medical Journal* 2007;(4):18–22. (In Russ.)].
77. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276(5309):71–4. PMID: 9082988.
78. Muruganandan S., Parlee S.D., Rourke J.L. et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem* 2011;286(27):23982–95. DOI: 10.1074/jbc.M111.220491. PMID: 21572083.
79. Muruganandan S., Govindarajan R., McMullen N.M., Sinal C.J. Chemokine-like receptor 1 is a novel Wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells* 2017;35(3):711–24. DOI: 10.1002/stem.2520. PMID: 27733019.
80. Abdallah B.M., Kassem M. New factors controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis. *Bone* 2012;50(2):540–5. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.030. PMID: 21745614.
81. Батюшин М.М. Хемерин. Роль в регуляции воспаления и возможности изучения в нефрологии. *Нефрология* 2014;18(5):8–15. [Batyushin M.M. Chemerin. Role in the regulation of inflammation and the possibility of studying in nephrology. *Nefrologiya = Nephrology* 2014;18(5):8–15. (In Russ.)].
82. Reagan M.R., Ghobrial I.M. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):342–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2212. PMID: 22065077.
83. Reagan M.R., Mishima Y., Glavey S.V. et al. Investigating osteogenic differentiation in multiple myeloma using a novel 3D bone marrow niche model. *Blood* 2014;124(22):3250–9. DOI: 10.1182/blood-2014-02-558007. PMID: 25205118.
84. Melton L.J. 3rd, Kyle R.A., Achenbach S.J. et al. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):487–93. PMID: 15746994.
85. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397(6717):315–23. PMID: 9950424.
86. Takeshita S., Fumoto T., Naoe Y., Ikeda K. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL. *J Biol Chem* 2014;289(24): 16699–710. DOI: 10.1074/jbc.M114.547919. PMID: 24753250.
87. Elbaz A., Wu X., Rivas D. et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts *in vitro*. *J Cell Mol Med* 2010;14(4):982–91. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00751.x. PMID: 19382912.
88. Moonga B.S., Adebajo O.A., Wang H.J. et al. Differential effects of interleukin-6 receptor activation on intracellular signaling and bone resorption by isolated rat osteoclasts. *J Endocrinol* 2002;173(3):395–405. PMID: 12065229.
89. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. Тихоокеанский медицинский журнал 2011;(3):11–6. [Heltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Bone lesions in case of multiple myeloma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2011;(3):11–6. (In Russ.)].
90. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология* 2007;9(4):321–8. [Philchenkov A.A. Therapeutic potential of angiogenesis inhibitors. *Onkologiya = Oncology* 2007;9(4):321–8. (In Russ.)].
91. Weis S.M., Cheresh D.A. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 2011;17(11):1359–70. DOI: 10.1038/nm.2537. PMID: 22064426.
92. Cao Y., Arbiser J., D'Amato R.J. et al. Forty-year journey of angiogenesis translational research. *Sci Transl Med* 2011;3(114):114rv3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003149. PMID: 22190240.
93. Rajkumar S.V., Mesa R.A., Fonseca R. et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2210–6. PMID: 12114422.

94. Di Raimondo F., Azzaro M.P., Palumbo G. et al. Angiogenic factors in multiple myeloma: higher levels in bone marrow than in peripheral blood. *Haematologica* 2000;85(8):800–5. PMID: 10942925.
95. Sezer O., Jakob C., Eucker J. et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001;66(2):83–8. PMID: 11168514.
96. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281(5383):1683–6. PMID: 9733517.
97. Ferla R., Bonomi M., Otvos L. Jr, Surmacz E. Glioblastoma-derived leptin induces tube formation and growth of endothelial cells: comparison with VEGF effects. *BMC Cancer* 2011;11:303. DOI: 10.1186/1471-2407-11-303. PMID: 21771332.
98. Vicennati V., Vottero A., Friedman C., Papanicolaou D.A. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(7):905–11. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802035. PMID: 12080442.
99. Jakob C., Sterz J., Zavski I. et al. Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42(11):1581–90. PMID: 16797965.
100. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. и др. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой. Медицина экстремальных ситуаций 2012;(2):93–8. [Chubukina Zh.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. et al. Nonspecific protection factors and humoral immunity in patients with multiple myeloma. *Medsitsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations* 2012;(2):93–8. (In Russ.)].
101. Tamura H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2018;107(3):278–85. DOI: 10.1007/s12185-018-2405-7. PMID: 29368256.
102. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
103. Yousef S., Marvin J., Steinbach M. et al. Immunomodulatory molecule PD-L1 is expressed on malignant plasma cells and myeloma-propagating pre-plasma cells in the bone marrow of multiple myeloma patients. *Blood Cancer J* 2015;5:e285. DOI: 10.1038/bcj.2015.7. PMID: 25747678.
104. Benson D.M. Jr, Bakan C.E., Mishra A. et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *Blood* 2010;116(13):2286–94. DOI: 10.1182/blood-2010-02-271874. PMID: 20460501.
105. Rosenblatt J., Glotzbecker B., Mills H. et al. PD-1 blockade by CT-011, anti-PD-1 antibody, enhances *ex vivo* T-cell responses to autologous dendritic cell/myeloma fusion vaccine. *J Immunother* 2011;34(5):409–18. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31821ca6ce. PMID: 21577144.
106. Ingram J.R., Dougan M., Rashidian M. et al. PD-L1 is an activation-independent marker of brown adipocytes. *Nat Commun* 2017;8(1):647. DOI: 10.1038/s41467-017-00799-8. PMID: 28935898.
107. Xu L., Shen M., Chen X. et al. Adipocytes affect castration-resistant prostate cancer cells to develop the resistance to cytotoxic action of NK cells with alterations of PD-L1/NG2D ligand levels in tumor cells. *Prostate* 2018;78(5):353–64. DOI: 10.1002/pros.23479. PMID: 29330929.
108. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа. *Онкогематология* 2010;5(4):39–47. [Akinfieva O.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. NKT cells: characteristic features and functional significance in the immune response regulation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;5(4):39–47. (In Russ.)].
109. Dhodapkar M.V., Geller M.D., Chang D.H. et al. A reversible defect in natural killer T cell function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma. *J Exp Med* 2003;197(12):1667–76. DOI: 10.1084/jem.20021650. PMID: 12796469.
110. Jiang F., Liu H., Liu Z. et al. Deficient invariant natural killer T cells had impaired regulation on osteoclastogenesis in myeloma bone disease. *J Cell Mol Med* 2018;22(5):2706–16. DOI: 10.1111/jcmm.13554. PMID: 29473714.
111. Spanoudakis E., Hu M., Naresh K. et al. Regulation of multiple myeloma survival and progression by CD1d. *Blood* 2009;113(11):2498–2507. DOI: 10.1182/blood-2008-06-161281. PMID: 19056691.
112. Favre M., Menu E., Gaublomme D. et al. Leptin receptor antagonism of iNKT cell function: a novel strategy to combat multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(12):2678–85. DOI: 10.1038/leu.2017.146. PMID: 28490813.
113. Gimble J.M., Robinson C.E., Wu X., Kelly K.A. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19(5):421–8. PMID: 8922639.
114. Sica A., Larghi P., Mancino A. et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol* 2008;18(5):349–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004. PMID: 18467122.
115. Barrett J.P., Minogue A.M., Falvey A., Lynch M.A. Involvement of IGF-1 and Akt in M1/M2 activation state in bone marrow-derived macrophages. *Exp Cell Res* 2015;335(2):258–68. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.015. PMID: 26022664.
116. Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Шербинин Д.Н. и др. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. *Биохимия* 2010;75(9):1224–43. [Tukhvatulin A.I., Logunov D.Yu., Shcherbinin D.N. et al. Toll-like receptors and their adapter molecules. *Biokhimiya = Biochemistry* 2010;75(9):1224–43. (In Russ.)].
117. Wight T.N., Kinsella M.G., Evanko S.P. et al. Versican and the regulation of cell phenotype in disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(8):2441–51. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.12.028. PMID: 24401530.
118. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S. et al. Versican in inflammation and tissue remodeling: the impact on lung disorders. *Glycobiology* 2015;25(3):243–51. DOI: 10.1093/glycob/cwu120. PMID: 25371494.
119. Theocharis A.D., Karamanos N.K. Proteoglycans remodeling in cancer: Underlying molecular mechanisms. *Matrix Biol* 2019;75–76:220–59. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.10.008. PMID: 29128506.
120. Hope C., Ollar S.J., Heninger E. et al. TPL2 kinase regulates the inflammatory milieu of the myeloma niche. *Blood* 2014;123(21):3305–15. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554071. PMID: 24723682.
121. Fletcher S.J., Sacca P.A., Pistone-Creydt M. et al. Human breast adipose tissue: characterization of factors that change during tumor progression in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36(1):26. DOI: 10.1186/s13046-017-0494-4. PMID: 28173833.
122. Zizola C.F., Julianelli V., Bertolesi G. et al. Role of versican and hyaluronan in the differentiation of 3T3-L1 cells into preadipocytes and mature adipocytes. *Matrix Biol* 2007;26(6):419–30. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.04.002. PMID: 17513099.
123. Beider K., Bitner H., Leiba M. et al. Multiple myeloma cells recruit tumor-supportive macrophages through the CXCR4/CXCL12 axis and promote their polarization toward the M2 phenotype. *Oncotarget* 2014;5(22):11283–96. DOI: 10.18632/oncotarget.2207. PMID: 25526031.
124. Klein-Wieringa I.R., Andersen S.N., Kwekkeboom J.C. et al. Adipocytes

- modulate the phenotype of human macrophages through secreted lipids. *J Immunol* 2013;191(3):1356–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1203074. PMID: 23817431.
125. Bronte V., Brandau S., Chen S.H. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016;7:12150. DOI: 10.1038/ncomms12150. PMID: 27381735.
126. Malek E., de Lima M., Letterio J.J. et al. Myeloid-derived suppressor cells: The green light for myeloma immune escape. *Blood Rev* 2016;30(5):341–8. DOI: 10.1016/j.blre.2016.04.002. PMID: 27132116.
127. Favaloro J., Liyadipitiya T., Brown R. et al. Myeloid derived suppressor cells are numerically, functionally and phenotypically different in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12): 2893–900. DOI: 10.3109/10428194.2014.904511. PMID: 24625328.
128. Okwan-Duodu D., Umpierrez G.E., Brawley O.W., Diaz R. Obesity-driven inflammation and cancer risk: role of myeloid derived suppressor cells and alternately activated macrophages. *Am J Cancer Res* 2013;3(1):21–33. PMID: 23359288.
129. Ramachandran I.R., Martner A., Pisklakova A. et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow. *J Immunol* 2013;190(7):3815–23. DOI: 10.4049/jimmunol.1203373. PMID: 23460744.
130. Görgün G.T., Whitehill G., Anderson J.L. et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. *Blood* 2013;121(15):2975–87. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448548. PMID: 23321256.
131. Wang Z., Zhang L., Wang H. et al. Tumor-induced CD14+HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with tumor progression and outcome of therapy in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(3):389–99. DOI: 10.1007/s00262-014-1646-4. PMID: 25548095.
132. Clements V.K., Long T., Long R. et al. Frontline Science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol* 2018;103(3):395–407. DOI: 10.1002/JLB.4HI0517-210R. PMID: 29345342.
133. Sade-Feldman M., Kanterman J., Ish-Shalom E. et al. Tumor necrosis factor- α blocks differentiation and enhances suppressive activity of immature myeloid cells during chronic inflammation. *Immunity* 2013;38(3):541–54. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.007. PMID: 23477736.
134. Marigo I., Bosio E., Solito S. et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBP β transcription factor. *Immunity* 2010;32(6):790–802. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.010. PMID: 20605485.
135. Song X., Krelin Y., Dvorkin T. et al. CD11b+/Gr-1+ immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1 β -secreting cells. *J Immunol* 2005;175(12):8200–8. PMID: 16339559.
136. Donohoe C.L., Lysaght J., O’Sullivan J., Reynolds J.V. Emerging concepts linking obesity with the hallmarks of cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(1):46–62. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.004. PMID: 27633129.

Благодарность: Автор выражает искреннюю благодарность проф. Д.Ф. Глузману за внимательное прочтение рукописи статьи и ценные замечания.

Acknowledgement: The author is very grateful to prof. D.F. Gluzman for a careful reading of the article and valuable comments.

ORCID автора/ORCID of author

А.А. Фильченков/A.A. Philchenkov: <https://orcid.org/0000-0001-5315-4490>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.10.2018. **Принята к публикации:** 09.11.2018.

Article received: 10.10.2018. **Accepted for publication:** 09.11.2018.

Влияние полиморфизма гена *CTLA4* на вероятность развития рецидива у больных острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Д.С. Романюк, А.А. Хмелевская, М.Ю. Дроков, Н.Н. Попова, В.А. Васильева,
Л.А. Кузьмина, Г.А. Ефимов, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Контакты: Григорий Александрович Ефимов efimov.g@blood.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время широко используется в терапии онкогематологических заболеваний. Отдаленные результаты алло-ТГСК напрямую зависят от способности цитотоксических Т-лимфоцитов распознавать и элиминировать остаточные опухолевые клетки. *CTLA-4* – один из регуляторных белков, обеспечивающий контроль над развитием иммунного ответа. Полиморфизмы в гене *CTLA4* могут влиять на его функцию и, следовательно, на эффективность противоопухолевого ответа.

Цель исследования – изучить роль несинонимического однонуклеотидного полиморфизма (нсОНП) с.49А>G в гене *CTLA4* донора в контроле над опухолью у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Доноры ГСК были генотипированы по нсОНП с.49А>G гена *CTLA4* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с аллель-специфичными праймерами. Полученные данные проверяли секвенированием по Сэнгеру случайно выбранных 22 образцов ДНК. Общую и безрецидивную выживаемость, вероятность развития рецидива рассчитывали по методу Каплана–Майера. Для оценки различий между 2 группами использовали *log-rank*-тест. Значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты. Частоты аллелей нсОНП с.49А>G гена *CTLA4* в изученной группе 102 доноров ГСК значимо не отличались от частот, полученных проектом «1000 геномов» для европейской популяции. Влияние полиморфизма *CTLA4* у донора на контроль над опухолью оценено на когорте пациентов с острыми лейкозами после проведения им алло-ТГСК от неродственного донора, совместимого по аллелям человеческого лейкоцитарного антигена (*human leukocyte antigen, HLA*). Показано, что в группе пациентов, ставших реципиентами ГСК от доноров, у которых полиморфизм с.49А>G находился в гомозиготном состоянии А/А, 3-летняя безрецидивная выживаемость была значимо ниже ($p = 0,01$) и составила 12,7 % против 62,8 % в группе с нсОНП G/G и A/G. Вероятность развития рецидива также значимо различалась для группы с А/А и группы с G/G и A/G вариантами с.49А>G и составила 83,7 и 29,3 % соответственно ($p = 0,03$).

Заключение. Пациенты с острыми лейкозами, ставшие реципиентами аллогенных неродственных полностью HLA-совместимых ГСК с генотипами G/G или A/G полиморфизма *CTLA4* с.49А>G, имеют значимо более низкий риск возникновения рецидива, чем пациенты, перенесшие трансплантацию от доноров с генотипом А/А. Это указывает на целесообразность генотипирования по данному полиморфизму для подбора оптимального донора.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», аллель-специфичная полимеразная цепная реакция в реальном времени, несинонимический однонуклеотидный полиморфизм, *CTLA4*

Для цитирования: Романюк Д.С., Хмелевская А.А., Дроков М.Ю. и др. Влияние полиморфизма гена *CTLA4* на вероятность развития рецидива у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2019;14(1):76–82.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-76-82

Effect of *CTLA4* gene polymorphism on relapse probability among patients with acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

D.S. Romaniuk, A.A. Khmelevskaya, M. Yu. Drokov, N.N. Popova, V.A. Vasilieva, L.A. Kuzmina,
G.A. Efimov, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

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

Background. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is being widely applied as a therapy for hematological malignancies. The long-term outcome of allo-HSCT depends directly on the ability of cytotoxic T-lymphocytes to recognize and eliminate the residual tumor. *CTLA-4* is one of the regulatory proteins that provide control over the development of the immune response. Polymorphisms in the *CTLA4* gene can affect its function and the efficiency of the antitumor response.

The objective: to study the effect of non-synonymous single nucleotide polymorphism (nsSNP) с.49А>G in the donor *CTLA4* gene on tumor control in the recipient of allogeneic hematopoietic stem cells (HSC).

Materials and methods. Donors of HSC were genotyped for nsSNP c.49A>G in the *CTLA4* gene by the real-time polymerase chain reaction using the allele-specific primers. Genotyping data was validated by Sanger's sequencing of 22 randomly selected samples. The overall survival, the event-free survival and relapse probability were calculated using the Kaplan–Mayer method. A log-rank test was used to assess the statistical significance of group disparities. A *p*-value of 0.05 was considered as significant.

Results. The frequencies of the *CTLA4* gene c.49A>G polymorphism alleles in the observed population (102 healthy donors of HSC) correspond to the frequencies obtained by the “1000 genomes” project for the European population. The effect of the donor *CTLA4* polymorphism on the tumor control was evaluated on the cohort of patients with acute leukemia after human leukocyte antigen (HLA) matched HSCT from an unrelated donor. It was shown, the three-year relapse-free survival was significantly lower for those patients who received grafts from a donor with the homozygous A/A state of nsSNP c.49A>G (*p* = 0.01), it was 12.7 % versus 62,8 % in group with c.49A>G G/G and A/G donor genotypes. The incidence of relapse was also significantly different for the group with A/A genotype and for the group with G/G or A/G genotypes of the nsSNP and equaled to 83.7 and 29.3 % respectively (*p* = 0.03).

Conclusion. Patients with acute leukemia, who underwent allo-HSCT from unrelated completely HLA-matched donors with c.49A>G G/G or A/G genotypes have the significantly lower risk of relapse than patients whose donors had the A/A genotype. These results suggest practicality of the nsSNP genotyping for the optimal donor selection.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, allele-specific polymerase chain reaction, non-synonymous single nucleotide polymorphism, *CTLA4*

For citation: Romaniuk D.S., Khmelevskaya A.A., Drovkov M.Yu. et al. Effect of *CTLA4* gene polymorphism on relapse probability among patients with acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14 (1):76–82.

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко используется в терапии опухолевых заболеваний системы крови. Т-лимфоциты донора составляют клеточный иммунитет реципиента после алло-ТГСК и обладают способностью элиминировать злокачественные клетки реципиента — противоопухолевый эффект, известный как реакция «трансплантат против лейкоза» [1]. Одновременно Т-клетки могут распознавать негемопоэтические клетки реципиента как «чужие» и атаковать ткани реципиента в процессе, известном как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [2].

В процессе иммунного распознавания для пролиферации и дифференцировки наивных Т-лимфоцитов требуются 2 сигнала: от связи Т-клеточного рецептора с антигенным пептидом, представленным молекулами главного комплекса гистосовместимости, и костимуляторный сигнал, возникающий при взаимодействии белков В7-1 и В7-2 (CD80 и CD86) на поверхности антигенпрезентирующих клеток с молекулами CD28 на Т-клетках. Ингибирующий рецептор CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 или CD152) — поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов, который является гомологом и конкурентным антагонистом CD28 за связывание с В7. Он начинает экспрессироваться после активации Т-лимфоцитов и обеспечивает механизм отрицательной обратной связи [3]. При этом CTLA-4 имеет большую аффинность к В7, чем CD28 [4]. CTLA-4 существует в виде 2 изоформ: мембранного рецептора (mCTLA-4) с внеклеточным и внутриклеточным доменами и секретруемой растворимой изоформы (sCTLA-4), которая имеет только внеклеточный домен, связывающий лиганд. Обе изоформы снижают активацию Т-клеток, поддерживают иммунную толерантность и гомеостаз [5].

Ген *CTLA4* содержит 3 широко изучаемых несинонимических однонуклеотидных полиморфизма (нсОНП): -318C>T в промоторном регионе, с.49A>G в экзоне 1 и СТ60 в 3'-нетранслируемой области гена (соответственно rs5742909, rs231775 и rs3087243 согласно онлайн-базе ОНП dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Показано, что данные полиморфизмы могут влиять на уровень экспрессии и функцию белка CTLA-4 [6–9]. Полиморфизмы в гене *CTLA4* коррелируют с различными аутоиммунными заболеваниями и риском развития некоторых новообразований [10–14]. Полиморфизм с.49A>G находится в положении 49 экзона 1 гена *CTLA4*, и его альтернативное состояние — с гуанином — обуславливает замену треонина на аланин в сигнальной последовательности белка. Такая замена уменьшает экспрессию CTLA-4 на поверхности клетки [7] и снижает способность CTLA-4 ингибировать иммунный ответ [6].

Цель исследования — изучить доли генотипов нсОНП с.49A>G в гене *CTLA4* у доноров гемопоэтических стволовых клеток, а также сопоставить генотип нсОНП с.49A>G неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, совместимых по молекулам человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen, HLA), с вероятностью развития рецидива после алло-ТГСК и данными по общей и безрецидивной выживаемости для группы больных острыми лейкозами.

Материалы и методы

Образцы ДНК. Проанализированы образцы крови 102 доноров ГСК для пациентов НМИЦ гематологии, которым проведена алло-ТГСК в период с 2012 по 2018 г. Геномная ДНК выделена с помощью набора для очистки ДНК из цельной крови Wizard (Promega, США).

Генотипирование. Для генотипирования нсОНП rs231775 гена *CTLA4* использовали полимеразную

цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени с аллель-специфичными праймерами. Разработаны и синтезированы (Евроген, Россия) следующие праймеры: специфичный для аллеля А – GGCTCAGCTGAACCTGGCaA; специфичный для аллеля G – GGCTCAGCTGAACCTGGCaG; общий праймер – GACAGGGATGAAGAGAAGAAAAACAG. Строчными буквами отмечены внедренные не комплементарные матрицы нуклеотиды, необходимые для повышения специфичности генотипирования. Также синтезирован флуоресцентно меченный ДНК-зонд (FAM-CCAGGACCTGGC-CCTGCACT-BHQ1). В качестве внутреннего контроля использовали ген *B2M* (beta-2-microglobulin, микроглобулин бета-2): праймеры – ATCCGACATTGAAGTTGACTTACTG и AGACCAGTCTTTGCTGAAAGA; зонд – Cy5.5-TGGAGAGAGAATTGAAAAAGTGGAGCATTC-RTQ2. Зонд для *B2M* синтезирован в компании Синтол (Россия).

На реакцию брали 60–100 нг ДНК, для каждого образца ставили 2 реакции – по одной на аллель нсОНП. Параллельно шла контрольная реакция на ген *B2M*. В качестве готовой реакционной смеси использовали qPCRmix-HS (Евроген, Россия) с конечной концентрацией магния 3 мМ и конечной концентрацией каждого нуклеотидтрифосфата 0,2 мМ. Результат генотипирования определяли по разнице пороговых циклов ПЦР в реальном времени. Генотипирование проводили дважды, независимо и вслепую с помощью прибора CFX96 Touch (Bio-Rad, США). В качестве контроля использовали фрагменты гена *CTLA4*, содержащие исследуемый нсОНП, клонированные с помощью вектора pJet1.2 в составе набора CloneJET PCR Cloning (Thermo Fisher Scientific, США) и бактериального штамма *Escherichia coli* DH5 α . Выделение плазмид осуществляли с использованием набора GeneJET Plasmid Miniprep (Thermo Fisher Scientific, США), их проверку проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

Полученные результаты использовали для сопоставления доли генотипов с данными литературы. Дополнительно данные генотипирования 33 доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (см. далее) использовали для оценки роли полиморфизма с.49A>G гена *CTLA4* в контроле над опухолью у пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК.

Секвенирование. Для подтверждения данных генотипирования были просеквенированы 22 случайно выбранных образца ДНК. Использовали те же праймеры, что и для клонирования контрольных фрагментов гена *CTLA4*: TGAAGACCTGAACACCGCTC и CCTGGAATACAGAGCCAGCC (Евроген, Россия). Для ПЦР использовали готовую реакционную смесь ScreenMix (Евроген, Россия) с конечной концентрацией магния 2 мМ и концентрацией каждого нуклеотидтрифосфата 0,2 мМ. Продукты ПЦР были проверены электрофорезом в 1,5 % агарозном геле и очищены с помощью набора Cleanup Standard (Евроген, Россия). Концентрация продуктов ПЦР была измерена

с использованием NanoPhotometer (IMPLEN, ФРГ) и приведена к 4 нг/мкл. Сиквенс-реакцию проводили с помощью набора BigDye Terminator v1.1 (Applied Biosystems, США) в 2 направлениях. Очистка смеси проводилась с помощью набора BigDye XTerminator (Applied Biosystems, США). Секвенирование выполняли на приборе Нанофор 5 (Синтол, Россия).

Реципиенты аллогенных ГСК. В исследование влияния полиморфизма гена *CTLA4* у донора на вероятность развития рецидива у реципиента после алло-ТГСК были включены пациенты с острыми лейкозами, которые были трансплантированы в полной ремиссии от неродственного HLA-совместимого донора в НМИЦ гематологии в период с 2012 по 2018 г. Все пациенты в качестве профилактики РТПХ получали: антитимоцитарный глобулин в суммарной дозе 40 мг/кг с –4-го по –1-й день; циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут с –1-го дня; микофенолата мофетил 3000 мг/сут с +1-го дня. Также применяли метотрексат в дозе 15 мг/м² на +1-й и 10 мг/м² на +3, +6 и +11-й день соответственно. Для статистического анализа генотипы G/G и A/G соответствующих доноров были сгруппированы, поскольку в нескольких работах показана роль генотипа с.49A>G AA в развитии аллоиммунных процессов после алло-ТГСК [10, 15]. Полученные группы не различались по тем факторам, которые могли бы повлиять на вероятность развития рецидива и безрецидивную выживаемость: режим кондиционирования, статус заболевания, развитие острой и хронической РТПХ. С учетом невозможности оценить влияние варианта нсОНП с.49A>G гена *CTLA4* на отдаленные результаты у пациентов без донорского кроветворения (с отторжением/неприживлением) такие пациенты также были исключены из анализа. Таким образом, в исследование были включены 33 пациента. Детально характеристики пациентов представлены в таблице.

Для оценки влияния вариантов нсОНП с.49A>G гена *CTLA4* на долгосрочные результаты рассчитывали общую и безрецидивную выживаемость, а также вероятность развития рецидива. Общую выживаемость рассчитывали от даты алло-ТГСК до даты смерти от любых причин, безрецидивную выживаемость – от даты алло-ТГСК до даты рецидива или смерти от любых причин, вероятность развития рецидива – от даты алло-ТГСК до момента рецидива; больные, умершие в период ремиссии, были цензурированы.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения GraphPad 7.0. Для оценки общей и безрецидивной выживаемости, а также вероятности развития рецидива использовали метод Каплана–Майера. Для сравнения различий между 2 группами применяли *log-rank*-тест. При анализе использовали точный тест Фишера. Значимым считали показатель $p < 0,05$.

Результаты

При анализе 102 образцов ДНК доноров было выявлено, что для нсОНП с.49A>G гена *CTLA4* частоты

Характеристика реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с различными вариантами несинонимического однонуклеотидного полиморфизма с.49A>G гена *CTLA4*

Characteristics of hematopoietic stem cells recipients with different variants of non-synonymous single nucleotide polymorphism c.49A>G *CTLA4* gene

Характеристика Characteristics	AA (n = 11)	GG, A/G (n = 22)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median of age (range), years	30 (19–60)	33 (22–58)	0,56
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	1 (9,1)	8 (36,4)	0,21
женский female	10 (90,9)	14 (63,6)	
Диагнозы, n (%): Diagnosis, n (%):			
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	8 (72,7)	12 (54,5)	0,45
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	3 (27,3)	10 (45,5)	
Статус заболевания, n (%): Disease status, n (%):			
ПР1 CR1	6 (54,5)	16 (72,7)	0,43
ПР2 CR2	5 (45,5)	6 (27,3)	
Кондиционирование, n (%): Conditioning, n (%):			
RIC	6 (54,5)	14 (63,6)	0,71
MAC	5 (45,5)	8 (36,4)	
Трансплантат, n (%): Graft, n (%):			
костный мозг bone marrow	6 (54,5)	11 (50,0)	0,99
стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	5 (45,5)	11 (50,0)	
Острая РТПХ, n (%): Acute GVHD, n (%):			
да yes	3 (27,3)	7 (31,8)	0,99
нет no	8 (72,7)	15 (68,2)	
Хроническая РТПХ, n (%): Chronic GVHD, n (%):			
да yes	2 (18,2)	10 (45,5)	0,24
нет no	9 (81,8)	12 (54,5)	

Примечание. ПР – полная ремиссия; RIC – кондиционирование со сниженной интенсивностью; MAC – миелоаблативное кондиционирование; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

Note. CR – complete remission; RIC – reduced intensity conditioning; MAC – myeloablative conditioning; GVHD – graft versus host disease.

генотипов А/А, А/Г и Г/Г составили 0,33; 0,49 и 0,18 соответственно. Таким образом, частота аллеля А составила 0,573, частота аллеля Г – 0,427. Данные значения статистически не отличаются от частот, полученных проектом «1000 Геномов» ([а

б

Частоты аллеля А – 0,573, аллеля Г – 0,427/Frequencies of allele A – 0.573, allele G – 0.427

Частоты аллеля А – 0,641, аллеля Г – 0,359/Frequencies of allele A – 0.641, allele G – 0.359

■ Аллель А/Allele A ■ Аллель Г/Allele G](http://www.internationalge-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Рис. 1. Частоты аллелей и генотипов (показаны на графиках) полиморфизма с.49A>G у доноров гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии (n = 102) (а) и в европейской популяции по данным проекта «1000 геномов» (n = 503) (б)

Fig. 1. Alleles and genotypes (shown in the graphs) frequencies of c.49A>G polymorphism in hematopoietic stem cells donors in National Research Center for Hematology (n = 102) (a) and in the European population according to “1000 genomes” project (n = 503) (b)

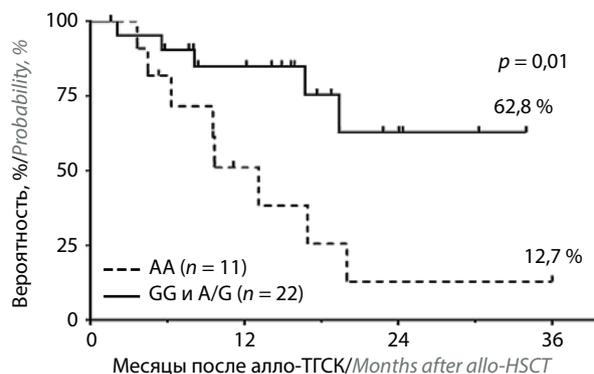


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного HLA-идентичного донора в зависимости от генотипа полиморфизма с.49A>G у доноров гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from unrelated HLA-identical donor, depending on the c.49A>G polymorphism genotype in hematopoietic stem cell donors

nome.org/) для европейской популяции (частота аллеля А – 0,641, Г – 0,359) (рис. 1).

Для оценки влияния полиморфизма гена *CTLA4* у донора на Т-клеточный контроль над опухолью после алло-ТГСК были проанализированы клинические данные 33 пациентов с острыми лейкозами, которым выполнена трансплантация от неродственного HLA-совместимого донора.

Было обнаружено достоверное влияние нсОМП с.49A>G (rs231775) на 3-летнюю безрецидивную выживаемость и 3-летнюю вероятность развития рецидива. У реципиентов аллогенных ГСК от доноров с генотипами А/Г или Г/Г 3-летняя безрецидивная

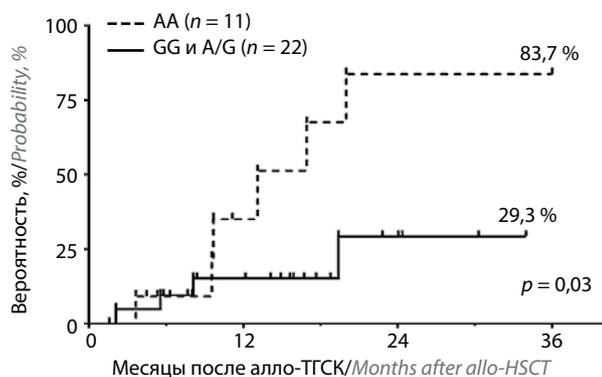


Рис. 3. Вероятность развития рецидива у пациентов с острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного HLA-идентичного донора в зависимости от генотипа полиморфизма с.49A>G у доноров гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 3. Relapse probability in patients with acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from unrelated HLA-identical donor, depending on the c.49A>G polymorphism genotype in hematopoietic stem cell donors

выживаемость была значимо выше ($p = 0,01$) и составила 62,8 % против 12,7 % в группе с нсОМП А/А (рис. 2). Также было показано, что 3-летняя вероятность развития рецидива у пациентов после трансплантации от доноров с генотипом А/А значимо выше, чем у пациентов после трансплантации от доноров с генотипами А/Г и G/G – 83,7 и 29,3 % соответственно ($p = 0,03$) (рис. 3). Для показателей 3-летней общей выживаемости у пациентов с острыми лейкозами значимых различий не найдено (рис. 4).

Обсуждение

На 1-м этапе исследования стояла задача проверить частоту генотипов полиморфизма с.49A>G гена *CTLA4* у доноров костного мозга, поскольку роль замены с.49A>G (нсОМП – rs231775) была показана в различных исследованиях для таких заболеваний, как диффузный токсический зоб, неходжкинские лимфомы, ревматоидный артрит и системная красная волчанка [6, 9–14]. Также была показана связь этого полиморфизма с частотой развития хронической РТПХ после HLA-совместимой родственной алло-ТГСК [16]. Рассчитанная нами доля генотипа АА полиморфизма с.49A>G для российской популяции составила 0,33. Таким образом, около трети всех трансплантаций сопряжены с повышенным риском развития рецидива.

Предполагаемый механизм влияния данного полиморфизма на исход трансплантации заключается в снижении функции CTLA-4 за счет нарушения процесса его транслокации на поверхность клеток [7]. Замена треонина на аланин в сигнальной последовательности белка в трети случаев приводит к гликозилированию молекулы CTLA-4 только по 1 из 2 сайтов гликозилирования, что, соответственно, на треть снижает количество CTLA-4 на поверхности клеток [8]. Данное нарушение влияет на величину ингибирующе-

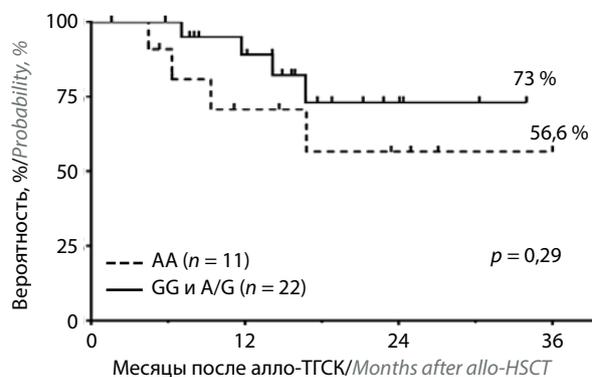


Рис. 4. Общая выживаемость у пациентов с острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного HLA-идентичного донора в зависимости от генотипа полиморфизма с.49A>G у доноров гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 4. Overall survival in patients with acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from unrelated HLA-identical donor, depending on the c.49A>G polymorphism genotype in hematopoietic stem cell donors

го сигнала, поступающего в клетку при стимуляции мембранного CTLA-4, и меняет баланс между активирующим и ингибирующим сигналами. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от донора с генотипом АА полиморфизма с.49A>G CTLA-4 экспрессируется на нормальном уровне, что обеспечивает ингибирование Т-клеточного иммунного ответа. Это, в свою очередь, уменьшает силу реакции «трансплантат против лейкоза» и увеличивает риск возникновения рецидива.

Анализ гомогенной когорты из 33 пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК от HLA-совместимых неродственных доноров указывает на роль полиморфизма с.49A>G гена *CTLA4* у донора в контроле над опухолью: для генотипа А/А полиморфизма с.49A>G 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 12,7 % и вероятность развития рецидива – 83,7 %; для генотипов А/Г и G/G 3-летняя безрецидивная выживаемость – 62,8 % и вероятность рецидива – 29,3 %. В исследованной группе пациентов не обнаружено значимого влияния на вероятность развития и степень тяжести РТПХ, показанного в других исследованиях [15–17], что, возможно, объясняется используемым протоколом профилактики РТПХ, включающим антициклоцитарный глобулин. Применение антициклоцитарного глобулина снижает летальность, связанную с РТПХ, но повышает вероятность развития рецидива [18–20]. Помимо этого, стоит отметить, что подбор доноров для рассмотренной группы пациентов проходил по 5 парам генов HLA. И, возможно, на полученный результат исследования повлияло несоответствие некоторых пар доноров и пациентов по 6-й паре генов локуса HLA – HLA-DP или по генам другого полиморфного локуса – KIR [21]. Стоит отметить, что изменение экспрессии CTLA-4, связанное с генотипом полиморфизма с.49A>G как у донора, так

и у реципиента может влиять на эффективность терапии, основанной на блокировке иммунологических контрольных точек, к которым относится и CTLA-4 [22]. Активно исследуется использование блокаторов иммунологических контрольных точек до алло-ТГСК и после нее для терапии онкогематологических заболеваний. Например, блокатор CTLA-4 может применяться до алло-ТГСК и после нее [23].

Заключение

Пациенты, которым выполнили алло-ТГСК от неродственных совместимых доноров с генотипом G/G

или A/G полиморфизма с.49A>G, имеют значимо более низкую вероятность возникновения рецидива, чем пациенты, перенесшие трансплантацию от доноров с генотипом с.49A>G A/A. Детальный механизм этого явления еще предстоит выяснить. Данное исследование указывает на целесообразность типирования нсОМП rs231775 в гене *CTLA4* при подборе неродственного донора для алло-ТГСК. Если полученные данные будут подтверждены с использованием большей выборки, следует учитывать повышенный риск развития рецидива при трансплантации от донора с генотипом A/A полиморфизма с.49A>G.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kolb H.J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974. PMID: 19029455.
- Shlomchik W.D. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol* 2007;7(5):340–52. DOI: 10.1038/nri2000. PMID: 17438575.
- Karandikar N.J., Vanderlugt C.L., Walunas T.L. et al. CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease. *J Exp Med* 1996;184(2):783–8. DOI: 10.1084/jem.184.2.783. PMID: 8760834.
- van der Merwe P.A., Bodian D.L., Daenke S. et al. CD80(B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J Exp Med* 1997;185(3):393–403. DOI: 10.1084/jem.185.3.393. PMID: 9053440.
- Krummel M.F., Allison J.P. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996;183(6):2533–40. DOI: 10.1084/jem.183.6.2533. PMID: 8676074.
- Kouki T., Sawai Y., Gardine C.A. et al. *CTLA-4* gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. *J Immunol* 2000;165(11):6606–11. DOI: 10.4049/jimmunol.165.11.6606. PMID: 11086105.
- Ligers A., Teleshova N., Masterman T. et al. *CTLA-4* gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun* 2001;2(3):145–52. DOI: 10.1038/sj.gene.6363752. PMID: 11426323.
- Anjos S., Nguyen A., Ounissi-Benkhalha H. et al. A common autoimmunity predisposing signal peptide variant of the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 results in inefficient glycosylation of the susceptibility allele. *J Biol Chem* 2002;277(48):46478–86. DOI: 10.1074/jbc.M206894200. PMID: 12244107.
- Chistiakov D.A., Savost'yanov K. V., Turakulov R.I. et al. Genetic analysis and functional evaluation of the C/T(-318) and A/G(-1661) polymorphisms of the *CTLA-4* gene in patients affected with Graves' disease. *Clin Immunol* 2006;118(2–3):233–42. DOI: 10.1016/j.clim.2005.09.017. PMID: 16297665.
- Monne M., Piras G., Palmas A. et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (*CTLA-4*) gene polymorphism and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2004;76(1):14–8. DOI: 10.1002/ajh.20045. PMID: 15114591.
- Ueda H., Howson J.M. M., Esposito L. et al. Association of the T-cell regulatory gene *CTLA4* with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423(6939):506–11. DOI: 10.1038/nature01621. PMID: 12724780.
- Donner H., Rau H., Walfish P.G. et al. *CTLA4* alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):143–6. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3699. PMID: 8989248.
- Gonzalez-Escribano M.F., Rodriguez R., Valenzuela A. et al. *CTLA4* polymorphisms in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1999;53(3):296–300. DOI: 10.1034/j.1399-0039.1999.530311.x. PMID: 10203024.
- Hudson L.L., Rocca K., Song Y.W. et al. *CTLA-4* gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region. *Hum Genet* 2002;111(4–5):452–5. DOI: 10.1007/s00439-002-0807-2. PMID: 12384790.
- Gallardo D., Bosch-Vizcaya A., Rodríguez-Romanos R. et al. Donor CTLA-4 genotype modulates the immune response to minor histocompatibility antigen mismatches. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(12):2042–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.003. PMID: 28827064.
- Azarian M., Busson M., Lepage V. et al. Donor CTLA-4 +49 A/G*GG genotype is associated with chronic GVHD after HLA-identical haematopoietic stem-cell transplantations. *Blood* 2007;110(13):4623–4. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106385. PMID: 18056853.
- Pérez-García A., la Cámara R.D., Román-Gómez J. et al. *CTLA-4* polymorphisms and clinical outcome after allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. *Blood* 2007;110(1):461–7. DOI: 10.1182/blood-2007-01-069781. PMID: 17384200.
- Mohty M., Bay J.O., Faucher C. et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003;102(2):470–6. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3629. PMID: 12649133.
- Pascal L., Tucunduva L., Ruggeri A. et al. Impact of ATG-containing reduced-intensity conditioning after single- or double-unit allogeneic cord blood transplantation. *Blood* 2015;126(8):1027–32. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599241. PMID: 26160301.
- Russell J.A., Turner A.R., Larratt L. et al. Adult recipients of matched related donor blood cell transplants given myeloablative regimens including pretransplant antithymocyte globulin have lower mortality related to graft-versus-host disease: a matched pair analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(3):299–306. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.10.017. PMID: 17317583.

21. Warren E.H., Zhang X.C., Li S. et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood* 2012;120(14): 2796–806. DOI: 10.1182/blood-2012-04-347286. PMID: 22859606.
22. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). *Медицинская иммунология* 2015;17(5):395–406. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406. [Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015;17(5):395–406. (In Russ.)].
23. Ijaz A., Khan A.Y., Malik S.U. et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1):94–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.028. PMID: 30195074.

Вклад авторов

Д.С. Романюк, А.А. Хмелевская: разработка дизайна эксперимента, получение и анализ данных, написание текста рукописи, создание рисунков;

М.Ю. Дроков: статистический анализ данных, создание рисунков, обзор публикаций по теме статьи, сбор биологических образцов;

Н.Н. Попова, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина: сбор биологических образцов, обзор публикаций по теме статьи;

Г.А. Ефимов: разработка эксперимента, обработка результатов, написание текста рукописи;

Е.Н. Паровичникова: анализ данных, написание текста рукописи;

В.Г. Савченко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.S. Romaniuk, A.A. Khmelevskaya: study design development, data collection and analysis, article writing, creating figures;

M.Yu. Drovok: statistical analysis of the data, creating figures, reviewing of publications of the article's topic, collection of biological samples;

N.N. Popova, V.A. Vasilieva, L.A. Kuzmina: collection of biological samples, reviewing of publications of the article's topic;

G.A. Efimov: development of the experiment, data processing, article writing;

E.N. Parovichnikova: analysis of the data, article writing;

V.G. Savchenko: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Романюк/D.S. Romaniuk: <https://orcid.org/0000-0002-9423-1269>

М.Ю. Дроков/M.Yu. Drovok: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Н.Н. Попова/N.N. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-0636-4991>

Л.А. Кузьмина/L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Г.А. Ефимов/G.A. Efimov: <https://orcid.org/0000-0001-7129-6062>

В.Г. Савченко/V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет собственных средств ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed at the expense of own funds of the National Research Center for Hematology without sponsorship.

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

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

Статья поступила: 05.10.2018. **Принята к публикации:** 13.12.2018.

Article received: 05.10.2018. **Accepted for publication:** 13.12.2018.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

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,
- адрес электронной почты.

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

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 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 подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

На следующей 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, 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.