

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

ONCOGEMATOLOGY

*Высокодозная
химиотерапия с ауто-ТГСК
в лечении детей и молодых
взрослых с саркомой Юинга*

*Фототерапия грибвидного
микоза*

*Исследование репродукции
онколитических вирусов
в органных культурах
лимфоидных опухолей
человека*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 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.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

4^{ТОМ 14}
'19

ОСНОВАН В 2005 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 **Е.С. Останкова**

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.
№ 4. 1–92
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НАПРАВЛЕНИЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»

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)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НАПРАВЛЕНИЯ «ВЗРОСЛАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «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 НАПРАВЛЕНИЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»

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)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НАПРАВЛЕНИЯ «ВЗРОСЛАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. 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)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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 кровотворения 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)

Семенова Анастасия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины 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, президент 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/онколог 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.

ONCO HEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

FOUNDED IN 2005

4^{Vol. 14}
'19

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 E.S. Ostankova

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. 4. 1–92
© PH "ABV-Press", 2019

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

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION “PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY”

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)

EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION “ADULT ONCOHEMATOLOGY”

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, professor, Head of the Hemoblastosis chemotherapy department of Hematology and Bone Marrow Transplantation department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY OF SECTION “PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY”

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)

EXECUTIVE SECRETARY OF SECTION “ADULT ONCOHEMATOLOGY”

Larionova Vera B., MD, PhD, professor, senior researcher at the Hemoblastosis chemotherapy department of Hematology and Bone Marrow Transplantation department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

Valiev Timur T., MD, PhD, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy Department of the Research Institute of Children's Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; associate professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Semyonova Anastasia A., MD, PhD, senior researcher at the Hemoblastosis chemotherapy department of Hematology and Bone Marrow Transplantation department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Snegovoy Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 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., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National 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, President 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/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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*Е.А. Зенкова, Е.Э. Кугушев, Э.Р. Васильева***Сравнительная эффективность добавления ритуксимаба в схему лечения хронического лимфоцитарного лейкоза 12***А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, А.А. Воронцова***Фототерапия грибвидного микоза 18***О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков, В.Н. Троян, С.В. Козырев, В.П. Поп, В.В. Правосудов, П.И. Симашова, М.В. Дрозд, Ю.Е. Попков, С.А. Алексеев, Э.Р. Сапельникова***Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор) 27***Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, П.И. Лепэдату, Г.Ф. Аллаhverдиева, П.А. Зейналова, А.А. Семенова, Ф.М. Аббасбейли***Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина 40****ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК***Т.В. Юхта, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, Д.А. Зягинцева, Т.В. Андреева, Б.И. Смирнов, Е.В. Морозова, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев***Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга 47****ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ***Ю.В. Диникина, О.В. Шадривова, М.Б. Белогурова, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, Н.Н. Климко***Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы 59***Ю.С. Корнева, О.В. Азовскова, О.А. Шистерова***Генерализованное гранулематозное воспаление, вызванное *Candida lusitanae*, у пациента с миелофиброзом 67****ФАРМАКОТЕРАПИЯ***С.Б. Фитилёв, А.В. Возжаев, И.И. Шкребнева, Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец, А.А. Казаров, М.С. Пантюшенко***Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглуцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев 73****ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ***Ф.Э. Бабаева, А.В. Липатова, Д.В. Кочетков, П.М. Чумаков, С.К. Кравченко***Исследование репродукции онколитических вирусов в органных культурах лимфоидных опухолей человека 84****СОБЫТИЯ****К дню рождения Андрея Ивановича Воробьева 90**

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

- E.A. Zenkova, E.E. Kugushev, E.R. Vasilieva*
Comparative efficacy of chronic lymphocytic leukemia treatment with or without rituximab 12
- A.A. Kubanov, A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya, A.A. Vorontsova*
Phototherapy of mycosis fungoides 18
- O.A. Rukavitsyn, E.V. Kryukov, V.N. Troyan, S.V. Kozyrev, V.P. Pop, V.V. Pravosudov, P.I. Simashova, M.V. Drozd, Yu.E. Popkov, S.A. Alekseev, E.R. Sapelnikova*
The late extramedullary relapse of the multiple myeloma with a predominant lesion of the duodenum and pancreas (clinical observation and mini-review) 27
- E.V. Kovaleva, T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina, P.I. Lepedatu, G.F. Allahverdieva, P.A. Zeynalova, A.A. Semenova, F.M. Abbasbeyli*
Successful use of ultrasound elastography in the preliminary intermediate evaluation of therapeutic response in patients with Hodgkin's lymphoma 40

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

- T.V. Yukhta, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, D.A. Zvyagintseva, T.V. Andreeva, B.I. Smirnov, E.V. Morozova, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*
The effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma 47

INFECTION PROBLEMS IN ONCOHEMATOLOGY

- Yu.V. Dinikina, O.V. Shadrivova, M.B. Belogurova, S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova, N.N. Klimko*
Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review 59
- Yu.S. Korneva, O.V. Azovskova, O.A. Shisterova*
Generalized granulomatous inflammation caused by *Candida lusitanae* in a patient with myelofibrosis 67

PHARMACOTHERAPY

- S.B. Fitilev, A.V. Vozzhaev, I.I. Shkrebnaya, D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets, A.A. Kazarov, M.S. Pantyushenko*
Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers 73

FUNDAMENTAL RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE AT THE MODERN STAGE

- F.E. Babaeva, A.V. Lipatova, D.V. Kochetkov, P.M. Chumakov, S.K. Kravchenko*
The study of oncolytic viruses reproduction in organ cultures of human lymphoid tumors 84

EVENTS

- For birthday Andrey Ivanovich Vorobyov** 90

Сравнительная эффективность добавления ритуксимаба в схему лечения хронического лимфоцитарного лейкоза

Е.А. Зенкова¹, Е.Э. Кугушев¹, Э.Р. Васильева²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1 г. Перми»; Россия, 614077 Пермь, бульвар Гагарина, 68

Контакты: Елена Андреевна Зенкова EAZenkova@mail.ru

Введение. Моноклональные антитела — современные препараты для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза.

Цель исследования — сравнительное изучение эффективности добавления моноклонального антитела ритуксимаба (режим RFC) к режиму циклофосфамид + флударабин (режим FC) в терапии хронического лимфолейкоза.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено на базе Клинической медико-санитарной части №1 г. Перми. Проанализирован ответ на фармакотерапию всего у 22 пациентов (по 11 пациентов с режимами терапии FC и RFC).

Результаты. Добавление ритуксимаба к режиму терапии FC позволило снизить число лимфоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ уже после 1-го курса при сохранении уровня нейтрофилов выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствии анемии (уровень гемоглобина $>130 \text{ г/л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$). Дополнительная оценка уровней креатинина и мочевой кислоты показала отсутствие синдрома лизиса опухоли на фоне режима RFC.

Заключение. Включение ритуксимаба (RFC) в схему терапии циклофосфамид + флударабин (FC) позволяет получить более быстрый ответ на лечение при отсутствии нежелательных токсических явлений в виде влияния на функциональную активность костного мозга и синдрома лизиса опухоли.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ритуксимаб, ответ на терапию, число лимфоцитов, синдром лизиса опухоли

Для цитирования: Зенкова Е.А., Кугушев Е.Э., Васильева Э.Р. Сравнительная эффективность добавления ритуксимаба в схему лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Онкогематология 2019;14(4):12–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-12-17

Comparative efficacy of chronic lymphocytic leukemia treatment with or without rituximab

E.A. Zenkova¹, E.E. Kugushev¹, E.R. Vasilieva²

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of Russia; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614000, Russia;

²Clinical Medical Unit No. 1 of Perm; 68 Gagarina Bul'var, Perm 614077, Russia

Background. Monoclonal antibodies are modern drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

The objective is a comparative study of the monoclonal antibody rituximab efficacy when added to cyclophosphamide + fludarabine (RFC versus FC regimen) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Materials and methods. A retrospective study was conducted in Clinical Medical Unit No. 1 of Perm. In total, the response to treatment was analyzed in 22 patients (11 patients in each group (FC and RFC therapy)).

Results. Adding rituximab to the FC treatment regimen reduced the number of lymphocytes below $4 \times 10^9/\text{L}$ after the 1st course, while maintaining the neutrophil level above $1.5 \times 10^9/\text{L}$, the absence of anemia (hemoglobin level $>130 \text{ g/L}$) and thrombocytopenia (platelet count $>100 \times 10^9/\text{L}$). An additional assessment of creatinine and uric acid levels showed the absence of tumor lysis syndrome during RFC therapy.

Conclusion. The addition of rituximab (RFC therapy) to cyclophosphamide + fludarabine (FC therapy) provides a more rapid therapy response without adverse toxic effects such as impact on bone marrow functional activity and tumor lysis syndrome.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, rituximab, therapy response, lymphocyte count, tumor lysis syndrome

For citation: Zenkova E.A., Kugushev E.E., Vasilieva E.R. Comparative efficacy of chronic lymphocytic leukemia treatment with or without rituximab. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):12–7. (In Russ.).

Введение

Ритуксимаб является химерным моноклональным мышиным антителом против CD20. Обоснованность его включения в стандартные схемы комбинированной

терапии лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза доказана многими исследованиями [1]. Установлено, что добавление ритуксимаба к стандартной терапии значительно увеличивает выживаемость

пациентов [2, 3]. В частности, комбинация ритуксимаба с хлорамбуцилом (Chl-R) по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом увеличивала медиану беспрогрессивной выживаемости с 14,9 до 29,8 мес у пациентов с мантийноклеточной лимфомой [4].

При этом исследования, оценивающие ответ на лечение, лабораторные и клинические показатели после добавления ритуксимаба, немногочисленны.

Цель исследования — ретроспективное сравнение показателей ответа на лечение при добавлении в схему терапии флударабин + циклофосфамид (FC) препарата моноклонального антитела ритуксимаба (RFC).

Материалы и методы

В исследование были включены 22 пациента (55 % мужчин, 45 % женщин) с подтвержденным диагнозом В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза стадии В по классификации J. Binet, находившихся на лечении в гематологическом отделении Клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми в период 2011–2017 гг. Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 7,8$ года. У 11 пациентов был использован режим FC, 11 больных получали дополнительно ритуксимаб (RFC).

Диагноз В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза устанавливался исходя из показателей общего анализа крови и лейкоцитарной формулы со значительным увеличением числа лимфоцитов и подтверждался иммунофенотипированием с панелью CD20, CD19, CD5, CD23, kappa/lambda, FMC7, CD10, CD38 и обнаружением от 63 до 86 % клеток, имеющих на поверхности CD20.

Оценку ответа на лечение выполняли в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. [5] и доработанными в 2018 г.:

- параметры, определяющие объем опухоли (лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, концентрация лимфоцитов в крови, состояние костного мозга);
- параметры, определяющие функциональную способность костного мозга (концентрации тромбоцитов, нейтрофилов и гемоглобина).

Пациенты группы FC получали флударабин в дозе 20 мг/м² № 3 перорально и циклофосфамид в дозе 150 мг/м² № 3 внутривенно. Пациенты группы RFC дополнительно получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1-й курс, последующие курсы — 500 мг/м². Все показатели оценивали при поступлении в стационар и после проведенного курса. В исследование были включены 4 последовательных курса.

Результаты

Оценка параметров, определяющих объем опухоли.

При поступлении все пациенты отмечали схожие симптомы (В-симптомы) в виде слабости, физической утомляемости, потливости, особенно в ночное время.

Большинство указывали на субфебрильную температуру тела в течение длительного времени. При осмотре выявлялись сплено- и гепатомегалия (до 2–4 см), увеличение до 1,5 см более 3 групп лимфатических узлов, особенно шейных, подчелюстных и паховых.

В общем анализе периферической крови обнаруживался лейкоцитоз ($>40,0 \times 10^9$ л). В лейкоцитарной формуле присутствовал значительный лимфоцитоз с процентным содержанием лимфоцитов >75 –80 %.

При сравнении динамики снижения количества лейкоцитов обнаружено, что включение в терапию ритуксимаба позволяет достичь целевых значений уровня лейкоцитов уже после 1-го курса RFC с менее выраженными колебаниями их количества на протяжении последующих курсов (рис. 1).

Абсолютное число лимфоцитов $<4 \times 10^9$ /л было получено уже после 1-го курса терапии RFC и сохранялось на протяжении всего анализируемого периода (рис. 2). Снижение количества лимфоцитов было постепенным, без значимых различий с предыдущими значениями. У пациентов группы FC абсолютные значения лимфоцитов снизились более чем на 50 % после 1-го курса и достигли значимой границы $<4 \times 10^9$ /л после 2-го курса. При этом количество лимфоцитов не было стабильным, уменьшаясь при выписке и увеличиваясь при поступлении на очередной курс терапии (табл. 1).

Значимых различий в динамике уменьшения размеров печени и селезенки не отмечено. В обеих группах к концу терапии гепатомегалия и спленомегалия отсутствовали, селезенка не пальпировалась, печень была по краю реберной дуги. Размеры лимфатических узлов также уменьшились в среднем до 0,5 см в обеих группах.

Миелограммы, полученные путем стерильной пункции при поступлении, в обеих группах характеризовались высокой клеточностью — от 80 до 95 % составляли лимфоциты, что указывало на тотальную

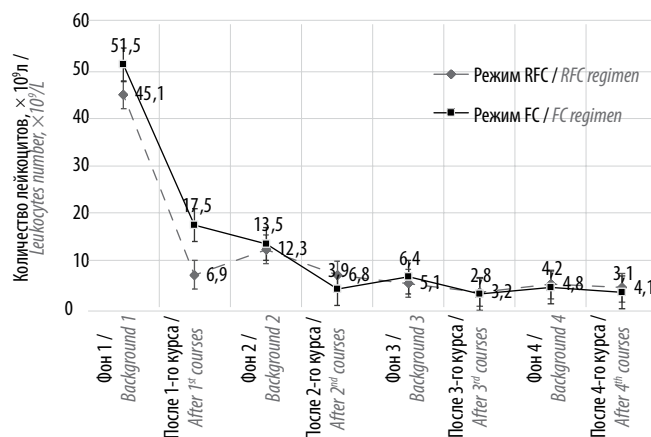


Рис. 1. Сравнительная динамика количества лейкоцитов при добавлении ритуксимаба (RFC) к терапии FC (флударабин + циклофосфамид)

Fig. 1. Comparative dynamics of the leukocytes number after addition of rituximab (RFC) to FC therapy (fludarabine + cyclophosphamide)

лимфоидную гиперплазию костного мозга. При окончании 4-го курса клеточность миелограмм уменьшалась, а количество лимфоцитов снижалось до 6–13 % при обоих режимах терапии.

Параметры, характеризующие функциональную способность костного мозга. Абсолютное число нейтрофилов в начале лечения составляло $6,5 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ и $7,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в группах FC и RFC соответственно и сохраняло значения выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ в обеих группах на протяжении всех 4 курсов.

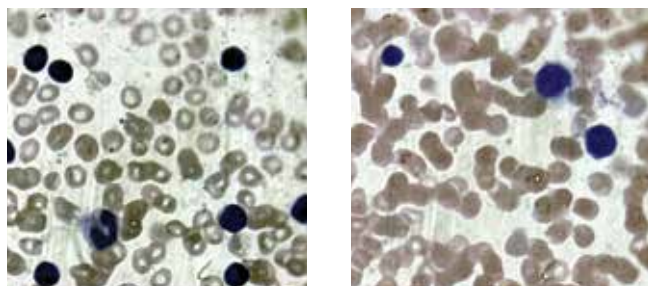


Рис. 2. Микропрепарат (мазок) общего анализа крови пациента до и после терапии в режиме RFC (флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб): 86 и 28 % лимфоцитов соответственно

Fig. 2. Blood smears of a patient before and after RFC therapy (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab): 86 and 28 % of lymphocytes, respectively

Таблица 1. Сравнение изменения абсолютного содержания лимфоцитов в течение 4 курсов терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб), $\times 10^9/\text{л}$

Table 1. Comparison of changes in the absolute lymphocytes count during 4 courses FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy, $\times 10^9/\text{L}$

Анализируемый период Analyzed period	RFC	FC
Фон 1 Background 1	$35,1 \pm 0,8$	$42,2 \pm 1,9$
После 1-го курса After 1 st course	$2,8 \pm 0,1^{**}$	$8,1 \pm 2,2^*$
Фон 2 Background 2	$3,8 \pm 0,7^{\#}$	$6,5 \pm 1,5$
После 2-го курса After 2 nd course	$2,1 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,4^*$
Фон 3 Background 3	$1,6 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
После 3-го курса After 3 rd course	$0,6 \pm 0,2^*$	$0,3 \pm 0,1^{**}$
Фон 4 Background 4	$0,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2^{**}$
После 4-го курса After 4 th course	$0,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$

* $p < 0,05$ при сравнении с предшествующими значениями.

$p < 0,05$ при сравнении с показателями другой группы.

* $p < 0,05$ when compared with previous values.

$p < 0,05$ when compared with another group values.

Изменения содержания нейтрофилов также носили сходный характер при использовании как режима RFC, так и режима FC, за исключением последнего курса FC, после которого содержание нейтрофилов снизилось до $1,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение изменения абсолютного содержания нейтрофилов в течение 4 курсов терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб), $\times 10^9/\text{л}$

Table 2. Comparison of changes in the absolute neutrophils count during 4 courses FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy, $\times 10^9/\text{L}$

Анализируемый период Analyzed period	RFC	FC
Фон 1 Background 1	$7,1 \pm 0,5$	$6,5 \pm 2,0$
После 1-го курса After 1 st course	$3,4 \pm 0,6^{**}$	$8,2 \pm 2,4^{**}$
Фон 2 Background 2	$6,8 \pm 0,6^{**}$	$5,7 \pm 1,7^{**}$
После 2-го курса After 2 nd course	$4,6 \pm 0,3^{**}$	$2,6 \pm 0,4^{**}$
Фон 3 Background 3	$2,5 \pm 0,2^*$	$3,1 \pm 0,2$
После 3-го курса After 3 rd course	$2,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$
Фон 4 Background 4	$2,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$
После 4-го курса After 4 th course	$3,0 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,2^{**}$

* $p < 0,05$ при сравнении с предшествующими значениями.

$p < 0,05$ при сравнении с показателями другой группы.

* $p < 0,05$ when compared with previous values.

$p < 0,05$ when compared with another group values.

Концентрация гемоглобина при 1-м поступлении у пациентов группы FC была в пределах нормы ($129,5 \pm 6,4$ г/л), но в последующем неизменно снижалась, достигнув значения $113,8 \pm 5,6$ г/л после 4-го курса. В группе RFC фоновые значения гемоглобина были ниже общепринятых физиологических границ ($114,5 \pm 10,1$ г/л), присутствовала анемия. На фоне применения ритуксимаба концентрация гемоглобина увеличилась до $131,6 \pm 3,7$ г/л к концу 4-го курса (рис. 3).

Тромбоцитопения является как одним из проявлений токсического действия препаратов для лечения хронического лимфолейкоза, так и самостоятельным симптомом данного заболевания. Значения тромбоцитов были $>100 \times 10^9/\text{л}$ в обеих группах на протяжении всего анализируемого периода с некоторым снижением в группе RFC после 1-го курса (рис. 4).

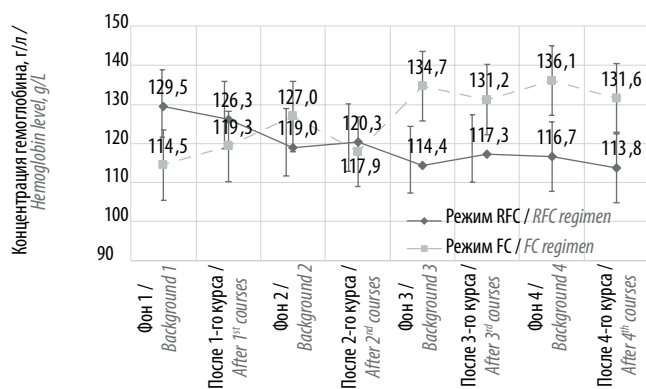


Рис. 3. Динамика концентрации гемоглобина при терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 3. Hemoglobin level dynamics during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

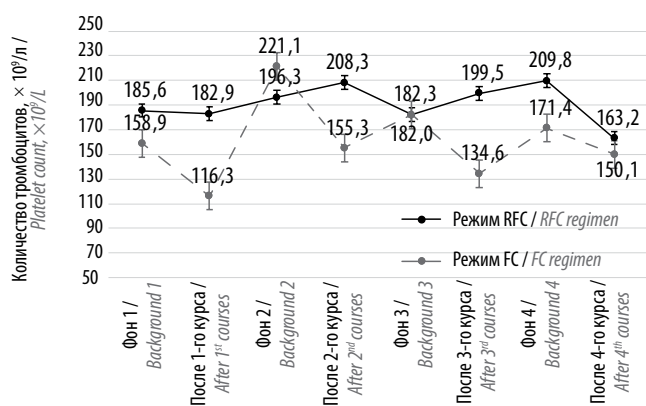


Рис. 4. Изменение содержания тромбоцитов при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 4. Platelet count dynamics during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

Оценка синдрома лизиса опухоли при терапии в режимах FC и RFC. Общеизвестно, что синдром лизиса опухоли (tumor lysis syndrome, TLS) — угрожающее жизни состояние, возникающее в ответ на химиотерапию, особенно у пациентов с гемобластами, для оценки которого уровни мочевой кислоты и креатинина являются одними из определяющих [6]. Одновременное назначение аллопуринола (300 мг/сут перорально) позволяет предупредить развитие TLS, но при этом не всегда успешно [7]. В связи с этим нами была оценена плазменная концентрация мочевой кислоты и креатинина.

При анализе изменений в биохимических параметрах обнаружено сохранение концентрации мочевой кислоты в пределах физиологической нормы (137–452 ммоль/л) без значительных колебаний при использовании как режима RFC, так и режима FC. При выписке после 4-го курса различий в концентрации мочевой кислоты не отмечено (рис. 5).

Концентрация креатинина на протяжении 4 курсов находилась в пределах физиологической нормы, уменьшаясь как в группе FC, так и в группе RFC

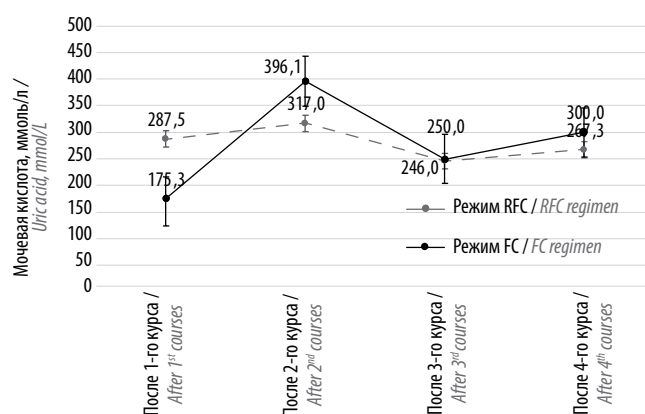


Рис. 5. Динамика изменений содержания мочевой кислоты при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 5. The dynamics of uric acid level during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

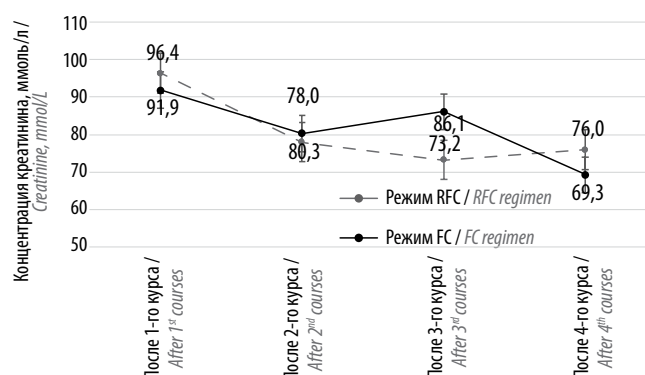


Рис. 6. Динамика концентрации креатинина при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 6. The dynamics of creatinine level during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

с верхней границы нормы в начале терапии ($91,9 \pm 7,3$ и $96,4 \pm 15,1$ ммоль/л соответственно) к среднему значению по окончании 4-го курса ($69,3 \pm 2,0$ и $76,0 \pm 4,0$ ммоль/л соответственно) (рис. 6).

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как онкомаркера при терапии в режимах FC и RFC. ЛДГ является одним из ферментов, относящихся к серологическим онкомаркерам, определяемым в сыворотке больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [8]. После 4-го курса терапии отмечено увеличение уровня ЛДГ по сравнению с фоновыми показателями на 25–30 % в обеих группах без статистически значимой разницы между режимами FC и RFC (табл. 3).

Обсуждение

Для сравнительного определения ответа на лечение при режимах FC и RFC были использованы 2 группы параметров согласно рекомендациям IWCLL 2018 [9]. Оценка параметров, характеризующих объем

Таблица 3. Прогностическое значение уровня лактатдегидрогеназы при режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Table 3. Prognostic value of lactate dehydrogenase level in FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

Анализируемый период Analyzed period	FC		RFC	
	Среднее значение ± SE Mean ± SE	Медиана Median	Среднее значение ± SE Mean ± SE	Медиана Median
Фон Background	347,6 ± 42,9	400	491,0 ± 118,7	408
После 4-го курса After 4 th course	511,5 ± 33,8*	512	532,0 ± 77,7*	505,5

* $p < 0,05$ при сравнении с фоновыми значениями.

Примечание. Дискриминационный уровень лактатдегидрогеназы – 225–450 ЕД/л; SE – стандартная ошибка среднего.

* $p < 0,05$ when compared with background values.

Note. The discriminatory level of Lactate dehydrogenase is 225–450 U/L; SE is the standard error of the mean.

опухоли, показала более быстрое и стабильное снижение общего числа лейкоцитов при использовании схемы RFC. Целевое значение абсолютного числа лимфоцитов $< 4 \times 10^9$ /л было достигнуто после 1-го курса и постепенно уменьшалось без значимых колебаний на протяжении всех 4 курсов терапии. При этом использование режима FC позволило достигнуть необходимого снижения числа лимфоцитов только после 2-го курса со значительными увеличениями их числа при поступлении пациентов на очередной курс.

Размеры и сроки уменьшения размеров лимфатических узлов, печени и селезенки были сопоставимы в обеих группах и не имели достоверных различий к концу анализируемого периода терапии. Конституциональные симптомы (лихорадка, слабость, снижение массы тела), связанные с заболеванием, отсутствовали как в группе RFC, так и в группе FC.

Состояние костного мозга при терапии как в режиме FC, так и в режиме RFC значимо не различалось. Данные миелограмм указывали на снижение содержания лимфоцитов менее 30 %, что соответствует критериям полной ремиссии.

Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга, в полной степени соответствовали нормальным показателям при добавлении

ритуксимаба к терапии FC. Число нейтрофилов было $> 1,5 \times 10^9$ л на протяжении всех циклов терапии. Концентрация гемоглобина, имевшая низкие фоновые значения ($114,5 \pm 10,1$ г/л), увеличилась после 4-го курса терапии до $131,6 \pm 3,7$ г/л. У пациентов группы FC после окончания 4-го курса отмечались снижение уровня гемоглобина < 120 г/л и уменьшение абсолютного содержания нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ л.

Синдром лизиса опухоли как один из тяжелых побочных эффектов может иметь место при химиотерапии хронического лимфоцитарного лейкоза даже при превентивном назначении аллопуринола, в связи с чем для оценки степени выраженности данного синдрома были измерены концентрации мочевой кислоты и креатинина. Полученные значения в обеих группах находились около верхней границы нормы после 4-го курса: концентрация мочевой кислоты – $267,3 \pm 15,3$ и $300,2 \pm 5,6$ ммоль/л, уровень креатинина – $76,0 \pm 6,4$ и $69,3 \pm 2,0$ мкмоль/л при терапии RFC и FC соответственно.

При анализе концентрации ЛДГ обнаружено ее увеличение в 1,5 раза в обеих группах, что согласуется с ранее полученными результатами [10], установившими повышение показателя данного онкомаркера как ответа на проводимую химиотерапию. При этом значимой разницы между режимами FC и RFC в степени повышения уровня ЛДГ не обнаружено.

Заключение

На сегодняшний день хронический лимфолейкоз неизлечим [5]. Поэтому целью терапии в большей степени является контроль над болезнью в сочетании с минимальными нежелательными реакциями от применяемой терапии. Добавление ритуксимаба (RFC) к стандартному режиму циклофосфамид + флударабин (FC) позволило быстрее достичь снижения объема опухоли, уменьшить число лимфоцитов при сохранении абсолютного числа нейтрофилов. Размеры печени, селезенки и лимфатических узлов в большинстве анализируемых случаев были в пределах нормы. Специфические виды токсичности, проявляющиеся угнетением функциональной способности костного мозга (тромбоцитопении, анемии), не зафиксированы. Количество тромбоцитов в течение всех циклов оставалось в физиологических границах, концентрация гемоглобина увеличилась. Данных о наличии синдрома лизиса опухоли на фоне терапии RFC также не обнаружено. Таким образом, сочетанное назначение ритуксимаба с циклофосфамидом и флударабином позволяет быстрее достигнуть контроля над болезнью при одновременной низкой токсичности проводимого лечения.

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

1. Prica A., Baldassarre F., Hicks L.K. et al. Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. *Clin Oncol* 2017;29(1):13–28. DOI: 10.1016/j.clon.2016.09.004.
2. Keating G.M. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010;70(11):1445–76. DOI: 10.2165/11201110-000000000-00000.
3. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803–43. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00005.
4. Simon R., Paul S., Peter W.M. et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK. National Cancer Research Institute trial. *Haematologica* 2016;101(2):235–40. DOI: 10.3324/haematol.2015.128710.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2014. С. 132–146. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. M., 2014. Pp. 132–146. (In Russ)].
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3–11. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
7. Cortes J., Moore J.O., Maziarz R.T. et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone — results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4207–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8896.
8. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2016;9(1):6–12. [Parilova N.K., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. The prognostic value of thymidine kinase-1 in comparison with β2-microglobulin and lactate dehydrogenase in malignant lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2016;9(1):6–12. (In Russ.)].
9. Michael H., Cheson B.D., Catovsky D. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
10. Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin-2 receptor, beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and erythrocyte sedimentation rate in children with Hodgkin's lymphoma. *Scand J Immunol* 2009;70(5):490–500. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02313.x.

Вклад авторов

Е.А. Зенкова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Е.Э. Кугушев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Э.Р. Васильева: анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.A. Zenkova: study design development, analysis of the obtained data, article writing;

E.E. Kugushev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.R. Vasilieva: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.А. Зенкова/E.A. Zenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9463-0913>

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: 23.09.2019. Принята к публикации: 10.10.2019.

Article submitted: 23.09.2019. Accepted for publication: 10.10.2019.

Фототерапия грибовидного микоза

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, А.А. Воронцова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России;
Россия, 107076 Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

Контакты: Арфеня Эдуардовна Карамова karamova@cnikvi.ru

В настоящее время фототерапия нашла широкое применение в лечении различных заболеваний кожи, в том числе грибовидного микоза. В статье приводится обзор литературы, посвященный применению различных спектров ультрафиолетовой терапии в лечении больных грибовидным микозом на ранних стадиях развития заболевания. Описаны механизмы действия средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, обуславливающие иммуносупрессивный, противовоспалительный и антипролиферативный эффект. Представлены результаты ретроспективных исследований эффективности применения ПУВА-терапии и УФВ-311 нм у больных Т-клеточной лимфомой кожи, данные современной литературы, свидетельствующие о необходимости стандартизации методов фототерапии больных грибовидным микозом.

Ключевые слова: грибовидный микоз, Т-клеточная лимфома кожи, ПУВА-терапия, УФВ-311 нм, узкополосная фототерапия, узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия, фототерапия, ультрафиолетовое излучение, фотохимиотерапия, лимфома кожи, ретроспективное исследование

Для цитирования: Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Фототерапия грибовидного микоза. Онкогематология 2019;14(4):18–26.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-18-26

Phototherapy of mycosis fungoides

A.A. Kubanov, A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya, A.A. Vorontsova

State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology; Build. 6, 3 Korolenko St., Moscow 107076, Russia

Currently, phototherapy has been widely used in the treatment of various skin diseases, including mycosis fungoides. The article provides a literature review on the use of various spectra ultraviolet therapy in the treatment of patients with early stages of mycosis fungoides. The mechanisms of action of medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy, causing the immunosuppressive, anti-inflammatory and anti-proliferative effect, are described. The results of retrospective studies of PUVA therapy and UVB-311 nm efficacy in patients with cutaneous T-cell lymphoma are presented, as well as modern literature evidence of the need for standardization of phototherapy methods for patients with mycosis fungoides.

Keywords: mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphoma, PUVA therapy, UVB-311 nm, narrow-band phototherapy, narrow-band medium-wave ultraviolet therapy, phototherapy, ultraviolet radiation, photochemotherapy, skin lymphoma, retrospective study

For citation: Kubanov A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Vorontsova A.A. Phototherapy of mycosis fungoides. Onkologematologiya = Oncohematology 2019;14 (4):18–26. (In Russ.).

Введение

Грибовидный микоз — наиболее часто встречающаяся форма первичной Т-клеточной лимфомы кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [1, 2].

В настоящее время лечение больных с ранними стадиями грибовидного микоза (IA–IIA) (табл. 1, 2) включает применение наружных глюкокортикостероидных препаратов, различных спектров ультрафиолетовой терапии, локальной лучевой терапии и тотального облучения кожи [1, 2]. Наиболее хорошо изученным методом фототерапии является длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм с сочетанным применением фотосенсибилизаторов

из группы фурукумаринов (ПУВА-терапия). Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311 нм) стала применяться позднее, чем ПУВА-терапия, однако успела зарекомендовать себя в качестве эффективного метода в лечении больных грибовидным микозом. В единичных публикациях отражен успешный опыт лечения больных Т-клеточной лимфомой кожи с применением широкополосного ультрафиолетового излучения, УФА-I и монохромного эксимерного света (308 нм) [3–5].

Механизм действия ПУВА-терапии и УФВ-311 нм

ПУВА-терапия и УФВ-311 нм обладают разными электромагнитными свойствами, что обуславливает

Таблица 1. TNMB-стадирование грибовидного микоза и синдрома Сезари согласно рекомендациям ISLE и EORTC

Table 1. TNMB staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome, according to the ISLE and EORTC recommendations

Стадия Stage	Описание Description
Морфологические элементы и площадь поражения кожного покрова <i>Morphological elements and skin lesion area</i>	
T1	Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие <10 % кожного покрова T1a – только пятна T1b – бляшки ± пятна Limited patches, papules and/or plaques covering <10 % of the skin surface T1a – only patches T1b – plaque ± patches
T2	Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие >10 % кожного покрова T2a – только пятна T2b – бляшки ± пятна Patches, papules and/or plaques covering >10 % of the skin surface T2a – only patches T2b – plaque ± patches
T3	Один узел и более (≥1 см в диаметре) One or more nodes (≥1 cm in diameter)
T4	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80 % поверхности тела Confluence of erythema covering ≥80 % of body surface
Вовлеченность лимфатических узлов <i>Lymph nodes involvement</i>	
N0	Нет увеличения периферических лимфатических узлов (LN), их биопсия не требуется No enlargement of peripheral lymph nodes (LN), no biopsy required
N1	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN 0–2 LN1a – клон-негативны LN1b – клон-позитивны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN 0–2 LN1a – clone negative LN1b – clone positive
N2	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN 3 LN2a – клон-негативны LN2b – клон-позитивны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN 3 LN2a – clone negative LN2b – clone positive
N3	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN 4 клон-позитивны или клон-негативны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 3–4 or NCI LN 4 clone negative or clone positive

Стадия Stage	Описание Description
Nx	Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения Peripheral lymph nodes are enlarged; no histologic confirmation
Вовлеченность внутренних органов <i>Visceral organ involvement</i>	
M0	Нет вовлечения внутренних органов No visceral organ involvement
M1	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением) Visceral involvement (must have pathology confirmation and organ involved should be specified)
Вовлечение периферической крови в патологический процесс <i>Blood involvement</i>	
B0	Отсутствие значительного вовлечения периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5 % лимфоцитов периферической крови B0a – клон-негативны B0b – клон-позитивны Absence of significant blood involvement: ≤5 % of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells B0a – clone negative B0b – clone positive
B1	Умеренное вовлечение периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5 % лимфоцитов периферической крови B1a – клон-негативны B1b – клон-позитивны Low blood tumor burden: >5 % of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells B1a – clone negative B1b – clone positive
B2	Значительное вовлечение крови: ≥1000/μL клеток Сезари с позитивным клоном High blood tumor burden: ≥1000/μL Sézary cells with positive clone

различия в механизме действия и глубине проникновения излучения в кожу. Длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм (ПУВА) способно проникать через все слои кожи вплоть до гиподермы, в то время как УФВ-311 нм воздействует на поверхностные слои, затрагивая преимущественно эпидермис [6].

ПУВА-терапия реализует ряд важных фотобиологических эффектов, среди них – образование моно- и бифункциональных аддуктов ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран, индукция апоптоза Т-лимфоцитов. Ковалентное фотоприсоединение фурукумариновых фотосенсибилизаторов к пиримидиновым основаниям

ДНК под воздействием УФ-А-света приводит к формированию неустойчивых комплексов 3,4- или 4',5'-циклобутановых моноаддуктов с пиримидиновыми основаниями нативной ДНК, образуются поперечные сшивки между нитями ДНК, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и торможению пролиферации клеток [7–9].

Активированные УФ-А-светом фотосенсибилизаторы вступают во взаимодействие с молекулярным кислородом, образуя активные формы кислорода, вызывающие повреждение клеточных мембран и митохондрий и приводящие к УФ-А-индуцированному апоптозу Т-лимфоцитов [10–13]. Эксперименты *in vitro* показали, что апоптоз циркулирующих лимфоцитов начинается через 12 ч после облучения и усиливается через 24 и 48 ч, а выраженность апоптоза прямо пропорциональна дозе облучения [14, 15]. В ряде исследований отмечен избирательный принцип фототоксического влияния ПУВА-терапии на опухолевые Т-лимфоциты в коже [16, 17].

Механизмы действия УФВ-311 нм менее изучены. Излучение УФВ-311 нм способно запускать процесс апоптоза лимфоцитов, находящихся в эпидермисе, воздействовать на кератиноциты, приводя к снижению их пролиферативной активности и гибели части клеток [18–24]. Под влиянием УФВ-311 нм снижается антигенпрезентирующая способность клеток Лангерганса и уменьшается их число в эпидермисе [25, 26]. В то же время происходят снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1a, IL-2, IL-5, IL-6) и увеличение продукции противовоспалительного цитокина IL-10 [27–29].

Таким образом, описанные фотохимические реакции, развивающиеся под воздействием ПУВА-терапии и УФВ-311 нм, оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, что объясняет терапевтический эффект у больных грибовидным микозом, однако механизмы действия различных спектров ультрафиолетового излучения еще нуждаются в дальнейшем изучении.

Эффективность ПУВА-терапии и УФВ-311 нм

В 1976 г. впервые опубликованы результаты успешного лечения 9 больных грибовидным микозом с применением ПУВА-терапии. В.А. Gilchrist и соавт. применили ПУВА-терапию на всех стадиях грибовидного микоза. Наиболее эффективным, по мнению авторов, оказалось лечение на ранних стадиях заболевания (не позднее стадии IIA) [30]. В работе J.J. Nettekoven и соавт. (1995) была дана оценка достижения полной ремиссии у пациентов после 1-го курса ПУВА-терапии. На стадии заболевания IA достижение полной ремиссии регистрировалось в 90 % случаев, на стадиях IB и IIA – в 78 %, на стадии IIB – в 59 %, на стадии III – в 61 % [31].

Первая публикация, посвященная использованию средневолнового ультрафиолетового излучения

Таблица 2. TNMB-стадирование грибовидного микоза и синдрома Сезари, согласно рекомендациям ISLE и EORTC

Table 2. TNMB staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome, according to the ISLE and EORTC recommendations

Стадия Stage	T	N	M	B
Ранние Early				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние Later				
IIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA1	1–4	0–2	0	2
IVA2	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

УФВ-(280–350 нм) в лечении больных Т-клеточной лимфомы кожи, вышла в 1982 г. Н.И. Milstein и соавт. представили результаты успешного применения УФВ-(280–350 нм) на примере 31 больного грибовидным микозом [32]. По данным Е.А. Olsen и соавт., при использовании УФВ-311 нм у пациентов с ранней стадией грибовидного микоза, не получавших в комбинации какой-либо системной терапии, процент достижения полной ремиссии колеблется от 54 до 90 % [33]. Такой широкий диапазон эффективности объясняется прежде всего неоднородностью исходных клинических проявлений. Отмечено, что пациенты с преимущественно пятнистыми поражениями кожи имеют более высокий процент достижения полных ремиссий [34]. Преимуществами применения УФВ-311 нм являются отсутствие необходимости в назначении пероральных фотосенсибилизаторов для проведения терапии, которые могут вызывать ряд побочных проявлений (диспепсические явления, головокружение, длительная фотосенсибилизация глаз и кожи), а также снижение канцерогенного риска при длительном применении по сравнению с ПУВА-терапией [35–37].

Несмотря на широкое применение фототерапии в лечении больных Т-клеточной лимфомой кожи, доказательства ее эффективности основываются на ряде нерандомизированных про- и ретроспективных исследований. Требуется изучения и уточнения вопрос, связанный с целесообразностью проведения

поддерживающего курса фототерапии по достижении полной ремиссии у пациентов с грибвидным микозом. Результаты некоторых исследований указывают на то, что прекращение фототерапии сразу по достижении полной клинической ремиссии заболевания сопряжено с высокими рисками ранних рецидивов, что, возможно, связано с недостаточным подавлением активности патологического клона Т-лимфоцитов в коже, несмотря на отсутствие видимых клинических проявлений [34, 38–40].

В исследовании F. Pavlotsky и соавт. не было найдено существенной разницы между продолжительностью ремиссий у пациентов, получавших поддерживающую терапию УФВ-311 нм, и у пациентов, которым был отменен курс УФВ-311 нм сразу по достижении ими полной ремиссии [41]. По данным 3 проведенных исследований на небольшой когорте больных грибвидным микозом, получавших ПУВА-терапию, статистически значимая разница в продолжительности ремиссии у пациентов, получавших поддерживающий курс, и у пациентов без поддерживающего лечения также не была выявлена [42–44]. Следует учитывать, что включение длительного поддерживающего курса фототерапии увеличивает риски возникновения нежелательных явлений, связанных с увеличением суммарной дозы облучения.

В 2016 г. американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) опубликованы рекомендации по проведению УФВ-311 нм и ПУВА-терапии при грибвидном микозе и синдроме Сезари (табл. 3) [34].

Консорциум предлагает пациентам, достигшим ремиссии, ввести поддерживающий курс фототерапии продолжительностью 1–3 мес с сохранением высокой дозы облучения и количества процедур в неделю, после чего увеличивать интервалы между процедурами до полной их отмены (табл. 4). Целью предложенных рекомендаций является дальнейшее объединение однородных данных из различных исследований для последующей их оценки, что позволит стандартизировать подход к фототерапии и повысить уровень доказательности рекомендаций [45].

В настоящее время эффективность терапии у больных грибвидным микозом оценивается в соответствии с критериями, предложенными Международным обществом лимфом кожи (ISCL), Всемирной организацией здравоохранения совместно с Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и USCLC, согласно которым в отношении кожных проявлений под полной ремиссией подразумевается 100 % регресс всех кожных высыпаний, под частичной ремиссией — 50–99 %, отсутствием ответа на терапию принято считать регресс высыпаний менее чем на 25 % [33].

По данным некоторых исследований, не выявлена существенная разница между эффективностью ПУВА-терапии или УФВ-311 нм у больных грибвидным микозом. Частота достижения полной ремиссии у пациентов с ранней стадией грибвидного микоза после

Таблица 3. Схема увеличения дозы облучения при узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, предложенная Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

Table 3. Increasing radiation dose scheme for narrow-band medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy proposed by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC)

Фототип кожи Skin phototype	Начальная доза, мДж/см ² Initial dose, mJ/cm ²	Увеличение дозы за период лечения, мДж/см ² Dose increase per treatment, mJ/cm ²
УФВ-311 нм UVB-311 nm		
I	130	15
II	220	25
III	260	40
IV	330	45
V	350	60
VI	400	65
ПУВА-терапия PUVA therapy		
I	500	500
II	1000	500
III	1500	1000
IV	2000	1000
V	2500	1500
VI	3000	1500

ПУВА-терапии составляет 100 %, после УФВ-311 нм варьирует от 80 до 100 % [33, 45]. Отмечено, что при использовании УФВ-311 нм частота достижения полной ремиссии снижается в случаях обширного поражения кожных покровов и наличия бляшек с выраженной инфильтрацией [45, 46]. В ретроспективном исследовании P. Ponte и соавт. были проанализированы данные 114 больных грибвидным микозом на ранних стадиях. Общий ответ в группе ПУВА-терапии составил 87,4 % (полная ремиссия — 62,1 %; частичная ремиссия — 25,3 %), отсутствие ответа на терапию наблюдалось у 12,6 % больных. В группе лечения УФВ-311 нм общий ответ составил 94,7 % (полная ремиссия — 68,4 %; частичная ремиссия — 26,3 %), не ответили на терапию 5,3 % пациентов. Средняя продолжительность ремиссии до наступления рецидива у пациентов в группе ПУВА-терапии составила 11,5 мес, в группе лечения УФВ-311 нм — 14 мес. Следует учесть, что часть пациентов в этом исследовании получали параллельно с фототерапией системные препараты [47]. Не было найдено значительных

Таблица 4. Схема назначения поддерживающего курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, предложенная Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

Table 4. Schedule of maintenance course of narrow-band medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy, proposed by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC)

Частота визитов Visits frequency	Количество недель Number of weeks	Доза облучения относительно завершения основного курса Radiation dose relative to completion of the basic course
УФВ-311 нм <i>UVB-311 nm</i>		
2 раза в неделю 2 times per week	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в неделю Once a week	4–8	Остается прежней Remains the same
Каждые 10 дней Every 10 days	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 2 нед 1 time in 2 weeks	4–8	Снижается на 25 % Reduced by 25 %
1 раз в 3 нед 1 time in 3 weeks	Не применимо Not applicable	Снижается на 50 % Reduced by 50 %
ПУВА-терапия <i>PUVA therapy</i>		
2 раза в неделю 2 times per week	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в неделю Once a week	4–8	Остается прежней Remains the same
Каждые 10 дней Every 10 days	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 2 нед 1 time in 2 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 3 нед 1 time in 3 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 4 нед 1 time in 4 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same

различий между эффективностью применения ПУВА и УФВ-311 нм в исследовании P.V. Diederger и соавт., процент достижения полной ремиссии в группе ПУВА-терапии составил 81 %, в группе лечения УФВ-311 нм — 71 %, средняя продолжительность ремиссии — 24,5 и 22,8 мес для ПУВА-терапии и УФВ-311 нм соответственно [48]. По результатам проведенного ретроспективного исследования эффективности применения фототерапии у 40 больных грибовидным микозом на стадиях IA–IIВ К. Ahmad и соавт. сообщили о достижении полной ремиссии у 50 % больных в группе лечения УФВ-311 нм и у 64 % в группе лечения ПУВА, медиана продолжительности ремиссии составила 10 и 11,5 мес в группах ПУВА-терапии

и УФВ-311 нм соответственно [49]. Согласно опубликованным результатам ретроспективного исследования V. Nikolaou и соавт., в которое вошли данные 227 пациентов с грибовидным микозом на ранних стадиях, уровень достижения полной ремиссии у больных, получающих ПУВА-терапию, был выше на 25 % по сравнению с таковым у больных после УФВ-311 нм (74,5 % против 55,9 % соответственно) [50].

В январе 2019 г. в журнале JAMA Dermatology были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования сравнительной эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом на стадиях IA–IIA [51]. Авторы выполнили метаанализ данных 778 больных из 7 ранее проведенных ретроспективных исследований, при выборе пациентов учитывалась стадия заболевания (IA–IIA), а также в целях объективизации результатов отбирались пациенты со схожими режимами назначения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии (табл. 5) [47–50, 52–54].

ПУВА-терапию получали 527 из 778 больных, УФВ-311 нм — 251. В группе лечения ПУВА 238 (45,3 %) больных имели стадию IA, 271 (51,4 %) — IB, 17 (3,3 %) — IIA. В группе лечения УФВ-311 нм 137 (54,5 %) больных имели стадию заболевания IA, 108 (43,0 %) — IB, 6 (2,2 %) — IIA.

При оценке эффективности проведенного лечения авторами учитывались общий ответ, который включал совокупность полных и частичных ремиссий, а также отдельные результаты полных, частичных ремиссий и случаи неэффективности. Общий ответ был зарегистрирован у 479 (90,9 %) из 527 пациентов, получавших ПУВА-терапию, и у 220 (87,6 %) из 251 пациентов, получавших УФВ-311 нм. Достижение полной ремиссии наблюдалось у 389 (73,8 %) и 156 (62,2 %) пациентов, получавших ПУВА-терапию и УФВ-311 нм соответственно. Частичный ответ отмечался у 90 (18 %) больных в группе лечения ПУВА и у 64 (27,5 %) пациентов в группе УФВ-311 нм. Неэффективность проведенной терапии наблюдалась суммарно у 72 (9,2 %) больных, из которых 44 (8,3 %) были зарегистрированы в группе лечения ПУВА и 28 (11,1 %) в группе УФВ-311 нм (табл. 6). Средняя продолжительность ремиссии составила 33,4 мес после курса ПУВА-терапии и 14,9 мес после курса УФВ-311 нм.

У 55 больных (у 38 (7,2 %) в группе ПУВА-терапии и у 17 (6,7 %) в группе УФВ-311 нм) были зарегистрированы нежелательные явления: эритема, тошнота, зуд, фототоксические реакции, диспепсия (табл. 7).

Таким образом, метаанализ данных 7 ретроспективных исследований эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 нм в лечении больных грибовидным микозом с ранними стадиями показал, что частота общего ответа в обеих группах лечения была почти одинакова, однако применение ПУВА-терапии чаще приводит к достижению полных ремиссий, а случаи неэффективности регистрировались реже по сравнению с группой лечения УФВ-311 нм [51].

Таблица 5. Информация об исследованиях и включенных в метаанализ больных

Table 5. Information about the studies and patients included in meta-analysis

Исследование Study	Стадия заболевания Disease stage	Число пациентов, получавших ПУВА/УФВ-311 нм The number of patients receiving PUVA/ UVB-311 nm	Число процедур ПУВА в неделю Number of PUVA procedures per week	Число процедур УФВ-311 нм в неделю Number of UVB-311 nm procedures per week
K. Ahmad и соавт., 2007 [49] K. Ahmad et al., 2007 [49]	IA–IIB	28/12	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
M. Almohideb и соавт., 2017 [52] M. Almohideb et al., 2017 [52]	IA–IB	158/109	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
P.V. Diederer и соавт., 2003 [48] P.V. Diederer et al., 2003 [48]	IA–IB	35/21	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
El-Mofty и соавт., 2005 [53] El-Mofty et al., 2005 [53]	IA–IB	10/10	3 раза в неделю 3 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
V. Nikolaou и соавт., 2018 [50] V. Nikolaou et al., 2018 [50]	IA–IB	175/52	2–4 раза в неделю 2–4 times per week	2–4 раза в неделю 2–4 times per week
P. Ponte и соавт., 2010 [47] P. Ponte et al., 2010 [47]	IA–IIA	95/19	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
M. Unal и соавт., 2015 [54] M. Unal et al., 2015 [54]	IA–IIA	26/28	3 раза в неделю 3 times per week	3 раза в неделю 3 times per week

Таблица 6. Данные исследования сравнительной эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 нм (n = 778)

Table 6. Data on the comparative effectiveness of PUVA and UVB-311 nm therapy (n = 778)

Терапия Therapy	Общий ответ, n (%) Total response, n (%)	Полная ремиссия, n (%) Complete remission, n (%)	Частичная ремиссия, n (%) Partial remission, n (%)	Случаи неэффективности, n (%) Cases of inefficiency, n (%)
ПУВА (n = 527) PUVA (n = 527)	479 (90,9)	389 (73,8)	90 (18,0)	44 (8,3)
УФВ-311 нм (n = 251) UVB-311 nm (n = 251)	220 (87,6)	156 (62,2)	64 (27,5)	28 (11,1)

Таблица 7. Нежелательные явления

Table 7. Adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Группа ПУВА, n (%) PUVA group, n (%)	Группа УФВ-311 нм, n (%) UVB-311 nm group, n (%)
Эритема Erythema	38 (7,2)	17 (6,7)
Тошнота Nausea	10 (1,9)	3 (1,2)
Зуд Pruritus	2 (0,4)	4 (1,7)
Фототоксические реакции Phototoxic reactions	7 (1,4)	2 (0,9)
Диспепсия Dyspepsia	6 (1,2)	0

Заключение

Обобщая данные литературы, можно резюмировать, что ПУВА-терапия и УФВ-311 нм являются эффективными методами лечения больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Однако, как показывают данные ретроспективных исследований эффективности различных методов фототерапии, ПУВА-терапия является терапией выбора у пациентов с инфильтративно-бляшечными элементами и большой площадью поражения. Использование УФВ-311 нм зарекомендовало себя как эффективный метод в лечении больных с преимущественно пятнистыми высыпаниями, но может быть эффективным и у больных

с инфильтративно-бляшечными элементами. Кроме этого, УФВ-311 нм не требует приема фотосенсибилизаторов, что снижает риск развития нежелательных явлений, связанных с их приемом.

Стандартизация методов лечения с применением УФВ-311 нм и ПУВА-терапии (определение продолжительности курса фототерапии, количества сеансов в неделю, режима дозирования облучения, а также целесообразности назначения поддерживающего курса после достижения желаемого клинического результата) является до сих пор нерешенной задачей, что требует проведения многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 94–101. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. M.: Buki-Vedi, 2016. P. 94–101 (In Russ.).]
2. Клинические рекомендации. Грибовидный микоз. Утвержденные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.). Доступно по: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/. [Clinical recommendations. Mycosis fungoides. Approved by the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists at the 16th Russian Congress of Dermatovenereologists and Cosmetologists (Moscow, June 16, 2016). Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/. (In Russ.).]
3. Olek-Hrab K., Silny W., Dańczak-Pazdrowska A. et al. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(2):126–30. DOI: 10.1111/ced.12001.
4. Adışen E., Tektaş V., Erduran F. et al. Ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of early mycosis fungoides. *Dermatology* 2017;233:192–8. DOI: 10.1159/000458149.
5. Fujii M., Uehara J., Honma M. et al. Primary cutaneous cd-T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement. *J Dermatol* 2011;38:368–72. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00998.x.
6. Anderson R.R., Parrish J.A. The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981;77:13–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
7. Pathak M.A., Joshi P.C. The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity to psoralens and coal tar. *J Invest Dermatol* 1983;80(1, Suppl):66–74. DOI: 10.1038/jid.1983.18.
8. Zarebska Z., Waszkowska E., Caffieri S. et al. PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: processes triggered in the cells. *Farmaco* 2000;55(8):515–20.
9. Nagy E.M., Dalla Via L., Ronconi L. et al. Recent advances in PUVA photochemotherapy and PDT for the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2010;16(16):1863–76. DOI: 10.2174/138161210791209018.
10. Danno K., Horio T. *In vitro* PUVA radiation abolishes fluorescent staining with epidermal cell and basement membrane zone markers. *Br J Dermatol* 1985;113(4):391–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb02352.x.
11. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem Photobiol* 1989;50(6):859–82.
12. Punnonen K., Jansén C.T., Puntala A., Ahotupa M. Effects of *in vitro* UVA irradiation and PUVA treatment on membrane fatty acids and activities of antioxidant enzymes in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1991;96(2):255–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462271.
13. Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996;63(5):566–71.
14. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R. et al. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996;107:235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
15. Vowels B.R., Yoo E.K., Gasparro F.P. Kinetic analysis of apoptosis induction in human cell lines by UVA and 8-MOP. *Photochem Photobiol* 1996;63:572–6.
16. Cox N.H., Turbitt M.L., Ashworth J., Mackie R.M. Distribution of T cell subsets and Langerhans cells in mycosis fungoides, and the effect of PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 1986;11(6):564–8.
17. Okamoto H., Takigawa M., Horio T. Alteration of lymphocyte functions by 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet radiation. I. Suppressive effects of PUVA on T-lymphocyte migration *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1985;84(3):203–5. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12265126.
18. Aufiero B.M., Talwar H., Young C. et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B* 2006;82:132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
19. Schindl A., Klosner G., Honigsmann H. et al. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies. *J Photochem Photobiol B* 1998;44:97–106.
20. Luo S., Peng Z., Zheng Y. et al. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparinbinding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007;299:409–13. DOI: 10.1007/s00403-007-0768-3.
21. Luo S., Zheng Y., Peng Z. et al. Effects of narrow-band ultraviolet B and tazarotene therapy on keratinocyte proliferation and TIG3 expression. *J Dermatol* 2008;35:651–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00538.x.
22. Reich A., Lehmann B., Meurer M., Muller D.J. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy. *Exp Dermatol* 2007;16:1007–15. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x.

23. Reich A., Meurer M., Viehweg A., Muller D.J. Narrow-band UVB induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol* 2009;85:1–7. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x.
24. Reich A., Schwudke D., Meurer M. et al. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks. *Exp Dermatol* 2010;19:103–10. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x.
25. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140(6):995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
26. el-Ghorr A.A., Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B* 1997;38(2–3):99–106.
27. Tjioe M., Smits T., van de Kerkhof P.C., Gerritsen M.J. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. *Exp Dermatol* 2003;12:729–33.
28. Erkin G., Ugur Y., Gurer C.K. et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol* 2007;34:213–9. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00591.x.
29. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J.E., Valdimarsson H. Narrow-band-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch Dermatol Res* 2005;297:39–42. DOI: 10.1007/s00403-005-0565-9.
30. Gilchrist B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L. et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197608)38:2<683::aid-cncr2820380210>3.0.co;2-v.
31. Herrmann J.J., Roenigk H.H. Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1077–88.
32. Milstein H.I., Vonderheid E., Van Scott E.J., Johnson W.C. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: Preliminary observations. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:355–62. DOI: 10.1016/s0190-9622(82)70029-5.
33. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Oncology for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598–607. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0630.
34. Gokdemir G., Barutcuoglu B., Sakiz D., Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01635.x.
35. Van Weelden H., Baart de la Faille H., Young E., van der Leun J.C. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):212–5.
36. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995;345:1431–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8.
37. Slaper H., Schothorst A.A., van der Leun J.C. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatology* 1986;3(5):271–83.
38. Gathers R.C., Scherschun L., Malick F. et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191–7. DOI: 10.1067/mjd.2002.120911.
39. Dereure O., Picot E., Comte C. et al. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1–6. DOI: 10.1159/000161114.
40. Hodge L., Warin A.P., Gange R.W. et al. Photochemotherapy in mycosis fungoides. *Br Med J* 1977;2:1257–9. DOI: 10.1136/bmj.2.6097.1257.
41. Pavlotsky F., Barzilay A., Kasem R. et al. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:565–72. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01557.x.
42. Sanchez M.A., Gonzalez T., Gaitan M.F. et al. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol* 2011;50:1086–93. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04833.x.
43. Hernandez Z., Penate Y., Hernandez-Machin B. et al. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *Int J Dermatol* 2014;53:1417–22. DOI: 10.1111/ijd.12425.
44. Wackernagel A., Hofer A., Legat F. et al. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;154:519–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07008.x.
45. Olsen E.A., Hodak E., Anderson T. et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27–58. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.033.
46. Abel E.A., Sendagorta E., Hoppe R.T., Hu C.H. PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1987;123:897–901.
47. Ponte P., Serrao V., Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:716–21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03500.x.
48. Diederer P.V., van Weelden H., Sanders C.J. et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215–9. DOI:10.1067/mjd.2003.80.
49. Ahmad K., Rogers S., McNicholas P.D., Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:413–7. DOI: 10.2340/00015555-0283.
50. Nikolaou V., Sachlas A., Papadavid E. et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: the results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34(5):307–13. DOI: 10.1111/phpp.12383.
51. Phan K., Ramachandran V., Fassihi H., Sebaratnam D.F. Comparison of narrowband UV-B with psoralen-UV-A phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019. Published online January 30, 2019. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5204.
52. Almohideb M., Walsh S., Shear N. et al. Bath psoralen-ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B phototherapy as initial therapy for early-stage mycosis fungoides: a retrospective cohort of 267 cases at the university of Toronto. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(9):604–12. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.015.
53. El-Mofty M., El-Darouty M., Salonas M. et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21(6):281–6. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00183.x.
54. Unal M., Tol H., Balevi S. et al. Mikozis fungoides tedavisinde dbuvb ve puva: Retrospektif değerlendirme. *Genel Tip Dergisi* 2015;25:89–94. DOI: 10.15321/GenelTipDer.2015313137.

Вклад авторов

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова: разработка концепции исследования, окончательное одобрение рукописи;
А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская: разработка концепции и дизайна исследования, участие в написании статьи;
А.А. Воронцова: написание текста статьи, сбор и анализ данных литературы.

Authors' contributions

A.A. Kubanov: article concept development, final approval of the article;
A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya: article concept and design development, article writing;
A.A. Vorontsova: article writing, collection and analysis of literature data.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Кубанов/A.A. Kubanov: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>
А.Э. Карамова/A.E. Karamova: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>
Л.Ф. Знаменская/L.F. Znamenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
А.А. Воронцова/A.A. Vorontsova: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

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.

Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор)

О.А. Рукавицын¹, Е.В. Крюков¹, В.Н. Троян¹, С.В. Козырев¹, В.П. Поп¹, В.В. Правосудов¹, П.И. Симашова¹, М.В. Дрозд¹, Ю.Е. Попков¹, С.А. Алексеев¹, Э.Р. Сапельникова²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, ул. Госпитальная площадь, 3;

²ФГКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России; Россия, 107014 Москва, ул. Большая Оленья, 8А

Контакты: Сергей Владимирович Козырев serzh.kozyrev.1975@mail.ru

Приводится описание случая множественной миеломы. У пациента развилось экстрамедуллярное поражение с преимущественной локализацией в двенадцатиперстной кишке в виде массивной плазмцитомы, склонной к кровоточивости, с поражением поджелудочной железы и лимфатических узлов. Пациент получил несколько линий терапии, включая ингибиторы протеасом и противоопухолевые иммуномодуляторы до появления экстрамедуллярных поражений. Экстрамедуллярный рецидив был выявлен при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), задолго до появления явных клинических признаков, что подчеркивает целесообразность включения ПЭТ/КТ в диагностический алгоритм для данной категории пациентов. Повторная терапия с применением ранее используемых бортезомиба или леналидомида была малоэффективной, отмечались дальнейший рост плазмцитомы в двенадцатиперстной кишке и появление внутрикишечного кровотечения, что привело к анемии тяжелой степени. Назначение карфилзомиба с помалидомидом и дексаметазоном позволило после 3 циклов лечения достигнуть полной ремиссии. В данном клиническом случае мы дополнительно применяли кларитромицин и метформин для улучшения противомиеломной активности леналидомида, помалидомида и карфилзомиба в рамках перепрофилирования назначений неопухолевых препаратов.

В кратком обзоре литературы анализируются частота внекостных поражений, причины их появления, подходы к диагностике и терапии. Экстрамедуллярные поражения при множественной миеломе — опасное проявление клональной эволюции заболевания, при которых возможности терапии все еще ограничены. Представлена демонстрация успешного лечения с карфилзомибом, показывающая ценность новых методов терапии, а также потенциальные возможности воздействия на опухолевую клетку при перепрофилировании назначений препаратов.

Ключевые слова: множественная миелома, рентгеноскопия желудка, двенадцатиперстная кишка, компьютерная томография, ПЭТ/КТ, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид, кларитромицин, метформин, перепрофилирование назначения препарата

Для цитирования: Рукавицын О.А., Крюков Е.В., Троян В.Н. и др. Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор). Онкогематология 2019;14(4):27–39.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-27-39

The late extramedullary relapse of the multiple myeloma with a predominant lesion of the duodenum and pancreas (clinical observation and mini-review)

O.A. Rukavitsyn¹, E.V. Kryukov¹, V.N. Troyan¹, S.V. Kozirev¹, V.P. Pop¹, V.V. Pravosudov¹, P.I. Simashova¹, M.V. Drozd¹, Yu.E. Popkov¹, S.A. Alekseev¹, E.R. Sapelnikova²

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;

²P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 8A Bol'shaya Olen'ya St., Moscow 107014, Russia

A rare case of the multiple myeloma is written. The patient developed the extramedullary lesions with a primary lesion of the duodenum as a massive plasmacytoma with the bleeding, as well as damage to the pancreas and lymph nodes. The patient received several lines of therapy, including proteasome inhibitors and antitumor immunomodulators before the onset of extramedullary lesions. Extramedullary relapse was detected by positron emission tomography combined with CT (PET/CT) before the appearance of obvious clinical signs, which emphasizes the advisability of including PET/CT in the diagnostic algorithm for such patients. Repeated therapy with the previously used bortezomib or lenalidomide was ineffective, there was a further increase in plasmacytoma in duodenum and its bleeding, which

led to severe anemia. The combination of carfilzomib with pomalidomide and dexamethasone allowed to achieve complete remission after three cycles of treatment. In this clinical case, we additionally used clarithromycin and metformin to improve the anti-myeloma activity of combination of main treatment. In a brief review of the literature, the frequency of extramedullary lesions, the causes of the appearance of extramedullary lesions, and approaches to diagnosis and therapy are analyzed. Extramedullary lesions with multiple myeloma are a dangerous manifestation of the clonal evolution of the disease, in which the treatment options are still limited, therefore, the demonstration of successful treatment with carfilzomib shows the value of new methods of treatment, as well as the potential effects on the tumor cell when redesigning drug prescriptions.

Key words: multiple myeloma, stomach fluoroscopy, duodenum, computed tomography, PET/CT, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide, clarithromycin, metformin, re-designation of the drug

For citation: Rukavitsyn O.A., Kryukov E.V., Troyan V.N. et al. The late extramedullary relapse of the multiple myeloma with a predominant lesion of the duodenum and pancreas (clinical observation and mini-review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019; 14(4):27–39. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток в костном мозге, реже — в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (k, l). ММ занимает 2-е место по частоте встречаемости среди онкогематологических неоплазий. Анемия, остеодеструкции, гиперкальциемия, рецидивирующие инфекции, а также почечная недостаточность являются наиболее распространенными клиническими проявлениями ММ [1, 2]. Согласно диагностическим критериям ММ подтверждается наличием не менее 10 % плазматических клеток при исследовании костного мозга, моноклонального белка в сыворотке крови или моче, а также клиническими проявлениями со стороны пораженных органов. Появление локальных очагов остеодеструкции при ММ и осложнений в виде остеопении или внекостномозговых (экстрамедуллярных) участков поражения выявляются с использованием рентгенографии, рентгеновской денситометрии, методов компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) [3–5].

Частота выявления экстрамедуллярных поражений (ЭП) у пациентов с ММ варьирует в зависимости от применяемого метода диагностики и нарастает в процессе наблюдения — от 6–20 % в дебюте заболевания до 28 % при прогрессировании и/или рецидивах. После аллогенной трансплантации частота вторичных ЭП в некоторых случаях достигала 37 % [6–8]. Чаще всего поражаются плевра, лимфатические узлы, мягкие ткани, печень, кожа, легкие, центральная нервная система, мочеполовая система и поджелудочная железа [6]. Явные клинические признаки ЭП встречались у незначительного числа пациентов. Вовлечение органов желудочно-кишечного тракта в патологический процесс при ММ встречается очень редко как на стадии прогрессирования, так и при возникновении рецидива заболевания. Оно характеризуется агрессивным течением, склонностью

к внутрикишечному кровотечению и, как следствие, снижением показателей выживаемости [9]. В литературе описаны единичные случаи поражения двенадцатиперстной кишки при ММ, в основном после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

В данном наблюдении мы сообщаем об успешной терапии ММ с поражением подковы двенадцатиперстной кишки у больного с рецидивирующим течением после ауто-ТГСК.

Клинический случай

Пациент Б., 56 лет, страдает ММ с августа 2011 г., когда при первичном обследовании были обнаружены плазмоцитома крыла правой подвздошной кости размером $5,2 \times 4,0$ см с компрессией правой подвздошной мышцы, секреция парапротеина IgA1 (37,7 г/л) и белка Бенс-Джонса I (0,57 г/сут). Согласно системе стадирования ISS установлена II стадия заболевания. В результате проведенной терапии (5 циклов индукционной химиотерапии с бортезомибом) достигнута полная иммунохимическая ремиссия, выполнена стандартная химиомобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток (с циклофосфамидом). Через год после кондиционирования высокодозным мелфаланом (400 мг) проведена ауто-ТГСК.

В дальнейшем выполнялась поддерживающая терапия бортезомибом каждые 2 нед. Признаки минимальной остаточной болезни (МОБ) по данным иммунофенотипирования плазмочитов костного мозга в динамике не определялись. Спустя 2 года после ауто-ТГСК у больного была отмечена следовая секреция моноклонального IgA1. Через 8 мес диагностирован первый рецидив с болевым синдромом в области правой подвздошной кости, увеличением участка остеодеструкции (размером около $8,0 \times 5,0$ см) с перестройкой костной структуры в области латерального края тела и крыла правой подвздошной кости до крыши вертлужной впадины (рис. 1), увеличением секреции парапротеина IgA1 до 11,4 г/л, положительным статусом МОБ.

Лечение рецидива проведено в течение 2 мес 3 циклами химиотерапии в режиме VRD (бортезомиб, лена-



Рис. 1. Рентгенография таза. В области латерального края тела и крыла правой подвздошной кости до вертлужной впадины определяется массивный участок костной деструкции с неровными, нечеткими контурами (стрелка)

Fig. 1. X-ray of the pelvis. In the area of the lateral edge of the body and wing of the right ilium to the acetabulum, a massive area of bone destruction with uneven, fuzzy contours is determined (arrow)

лидомид, дексаметазон) одновременно с курсом лучевой терапии (1 цикл VRD) на зону тела и крыла правой подвздошной кости (суммарная очаговая доза 40 Гр). Была достигнута вторая полная МОБ-отрицательная ремиссия. В дальнейшем на протяжении 2 лет пациенту проводилась поддерживающая терапия леналидомидом в сочетании с курсом лучевой терапии на появившуюся зону метаболически активной деструкции ветви нижней челюсти справа (выявлена при плановой ПЭТ/КТ в мае 2016 г., без системного рецидива).

Через год при плановом обследовании по данным ПЭТ/КТ определялась активная специфическая ткань в виде повышенного накопления радиофармацевтического препарата: в правом надключичном лимфатическом узле размером 16 мм (стандартизированный показатель накопления радиофармацевтического препарата (SUV) 15,5); в медиальных отделах нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки; в зоне Фатерова соска на протяжении 13 мм (рис. 2). Отмечался МОБ-положительный статус в костном мозге (0,033 %), при этом моноклональной секреции не выявлено.

Выполнена биопсия лимфатического узла в правой надключичной области, при которой выявлены признаки плазмобластной опухоли: CD45+, CD38+, CD138+, CD56+, MUM1+, CD20–, CD79a–, CD30–, Ki-67+ (в 60 % опухолевых клеток). Для уточнения изменений в двенадцатиперстной кишке 01.06.2017 проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой в периампулярной зоне обнаружено подслизистое

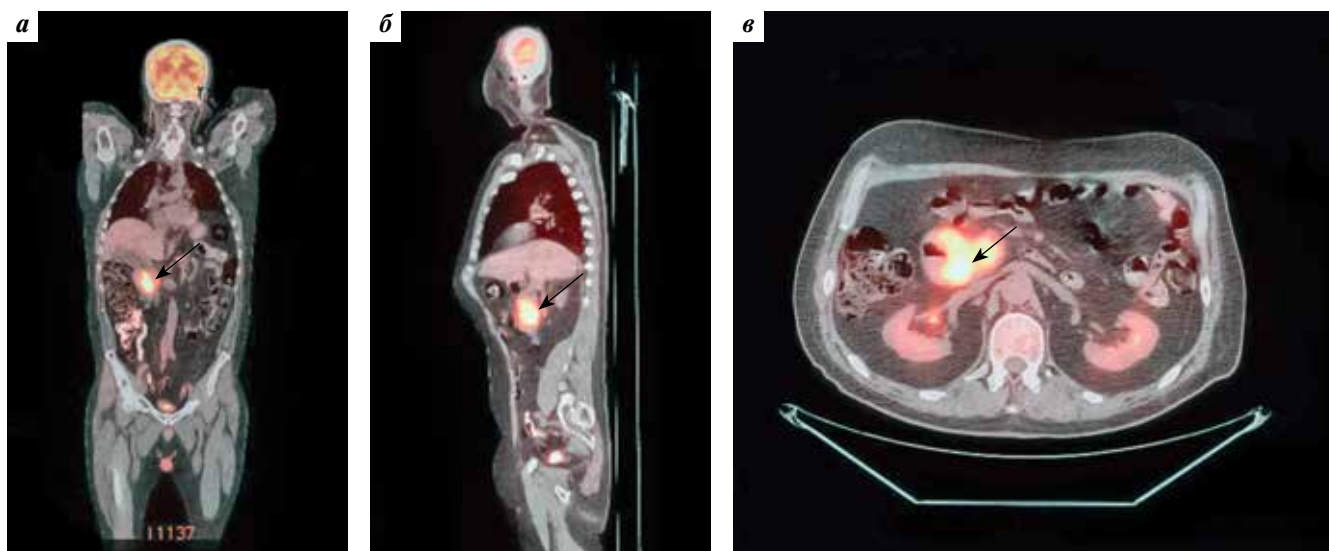


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. На полученных изображениях в коронарной (а), сагиттальной (б) и аксиальных (в) плоскостях визуализируется накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в области Фатерова соска на протяжении 13 мм (стрелка). Субтотальная мягкотканная трансформация стенки нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки размером $37 \times 21 \times 39$ мм (стандартизированный показатель накопления радиофармацевтического препарата (SUV) 11,2) с сужением просвета до 11 мм. Интимное взаимодействие опухоли кишки с головкой поджелудочной железы. В головке поджелудочной железы участок накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы размером 15 мм (SUV 6); парапанкреатические лимфатические узлы размером 13 мм (SUV 2,9)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography. On the images obtained, in the coronary (a), sagittal (b) and axial (v) planes, the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the region of Vater's nipple over 13 mm is visualized (arrow). Subtotal soft tissue transformation of the wall of the descending branch of the duodenum with dimensions of $37 \times 21 \times 39$ mm, (standardized radiopharmaceutical accumulation rate (SUV) 11.2) with narrowing of the lumen to 11 mm. Intimate interaction of a colon tumor with the head of the pancreas. In the head of the pancreas, the accumulation site of ^{18}F -fluorodeoxyglucose size of 15 mm (SUV 6); para pancreatic lymph nodes 13 mm in size (SUV 2.9)

образование размером до 15 мм, покрытое неизменной слизистой оболочкой. При эндосонаграфии образование визуализировалось как округлое, интимно прилегающее к головке поджелудочной железы, выступающее в просвет двенадцатиперстной кишки, размером 18×20 мм, с четкими неровными контурами, пониженной эхогенностью, гиперэхогенными включениями и гиперэхогенной капсулой (рис. 3).

При КТ-сканировании с контрастированием также подтверждалось образование, расположенное по медиальной стенке двенадцатиперстной кишки в области большого дуоденального сосочка размером до $25 \times 23 \times 20$ мм. Просвет кишки на всем протяжении нисходящего отдела составлял 11–12 мм за счет утолщенных стенок. Внутривисцеральные лимфатические узлы увеличены в размерах до 14–20 мм, также выросло их количество (рис. 4).

Результаты биопсии образования двенадцатиперстной кишки с иммуногистохимическим исследованием подтвердили ЭП ММ (рис. 5). Пациенту было проведено 3 цикла химиотерапии в режиме BiRd (леналидомид, дексаметазон и кларитромицин). Однако через 5 мес в октябре 2017 г. констатируется дальнейшее прогрессирование заболевания в виде продолжающегося роста плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке.

При ПЭТ/КТ отмечалось циркулярное мягкотканное утолщение дуоденальных стенок нисходящего отдела до 13–25 мм на протяжении до 67 мм. В головке поджелудочной железы очаги гиперметаболической активности ($SUV\ 11,2$) размерами 10 и 12 мм ($SUV\ 6,1$), а также повышенная метаболическая активность в увеличенных лимфатических узлах, как парапанкреатических, так и медиастинальных ($SUV\ 3,9$ и $4,6$ соответственно). Положительный МОБ-статус в костном мозге (0,042 %). По данным ЭГДС (26.10.2017) в двенадцатиперстной кишке на протяжении 10 см определялось экзофитное крупнобугристое образование, занимавшее 2/3 просвета кишки. Лечение по программе BiRd было

усилено дополнительным назначением бендамустина и бортезомиба. Однако после 2 циклов терапии продолжался рост плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке с одновременным увеличением метаболической активности (размер до $37 \times 21 \times 39$ мм, $SUV\ 11,2$). В связи с этим предпринята попытка преодолеть химиорезистентность круглосуточной инфузией химиопрепаратов по программе DCEP (дексаметазон, цисплатин, этопозид, циклофосфамид). После 2 циклов DCEP наблюдалось увеличение размеров плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке ($50 \times 28 \times 56$ мм, $SUV\ 12,6$), а также образования в головке поджелудочной железы (до 30 мм в диаметре, $SUV\ 10,5$) и ранее вовлеченных в процесс лимфатических узлов. Эндоскопически выявлено образование двенадцатиперстной кишки с изъязвлением на протяжении 12 см, стенозирующее просвет кишки до 7 мм. Кроме этого,



Рис. 3. Эндосонаграфия. В проекции головки поджелудочной железы определяется округлое гипохойкое образование с плотной капсулой, прилежащее к двенадцатиперстной кишке (стрелка)

Fig. 3. Endosonography. In the projection of the head of the pancreas, a rounded hypoechoic formation with a dense capsule adjacent to the duodenum (arrow) is determined

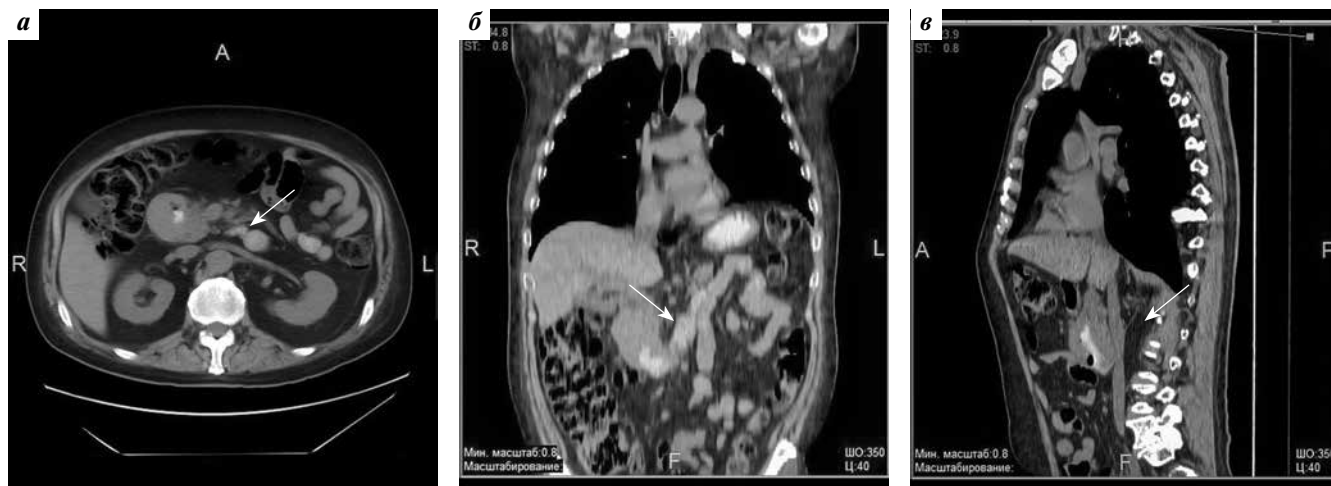


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости. В аксиальном (а), коронарной (б) и сагиттальной (в) реконструкциях визуализируется сужение просвета и утолщение стенок двенадцатиперстной кишки на всем протяжении нисходящего отдела (стрелка)

Fig. 4. Computed tomography scan of the abdominal cavity. In the axial section (a), coronary (b) and sagittal (v) reconstructions, the narrowing of the lumen and thickening of the walls of the duodenum are visualized throughout the descending section (arrow)

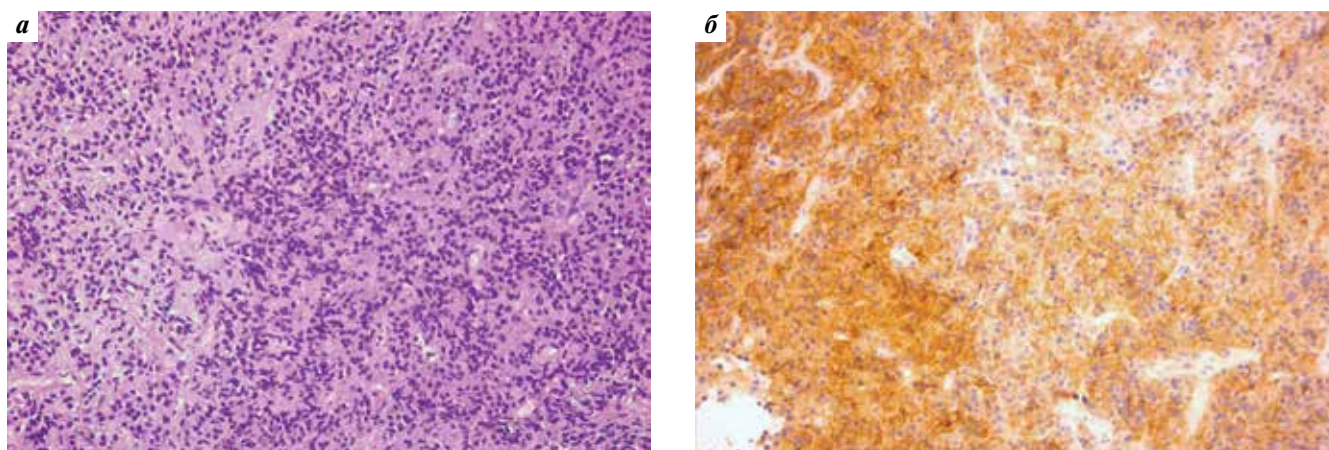


Рис. 5. В биоптате стенки двенадцатиперстной кишки при окраске гематоксилином и эозином (а) определяются мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании (б) реакция в опухолевых клетках с антителами к CD38+, CD138+, CD45+

Fig. 5. In a biopsy of the wall of the duodenum, when stained with hematoxylin and eosin (a), monomorphic cells with an eosinophilic cytoplasm and eccentrically located nuclei are determined. An immunohistochemical study (b) shows a reaction in tumor cells with antibodies to CD38+, CD138+, CD45+

клинически отмечались признаки кишечного кровотечения с нарастанием общей слабости, головокружения, появления примесей крови в стуле, умеренное снижение уровня гемоглобина до 80 г/л в крови.

Пациенту проведен цикл терапии в режиме VDD (бортезомиб, доксорубин и дексаметазон), после которого в июне 2018 г. развился развернутый эпизод кишечного кровотечения с падением показателей гемоглобина крови до 47 г/л; на фоне консервативной гемостатической терапии с трансфузиями эритроцитов кровотечение прекратилось, анемия компенсирована. В течение 3 мес с 22.07.2018 по 28.10.2018 пациенту было выполнено 3 цикла PCD (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), после которых выявлена положительная динамика в виде уменьшения протяженности опухолевых изменений в двенадцатиперстной кишке с 10–12 до 3–4 см. Дополнительно проведено еще 2 цикла PCD. На фоне терапии произошёл очередной эпизод внутрикишечного кровотечения с повторным развитием анемии тяжелой степени (уровень гемоглобина 49 г/л) и в постцитостатическом агранулоцитозе — пневмонии. Через 3 мес в феврале 2019 г. наблюдалось возобновление опухолевого роста в постбульбарном отделе на протяжении 12 см в виде полуциркулярной опухолевой инфильтрации с сужением просвета кишки, признаками распада и контактной кровоточивостью.

Под ЭГДС-контролем взят материал из стенки двенадцатиперстной кишки. В исследованном биоптате при окраске гематоксилином и эозином обнаружены плазмочитарные мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании выявлена реакция в опухолевых клетках с антителами к CD38+, CD138+, CD45+ (см. рис. 5).

Пациенту была выполнена рентгеноскопия желудка, результат которой показал наличие неравномерного стойкого циркулярного сужения просвета нисходящей части двенадцатиперстной кишки в виде трубки

до 0,5–0,9 см на протяжении около 10 см от верхушки луковицы до ее горизонтальной части. На этом участке стенки кишки ригидные, перистальтика не прослеживается, деформирован рельеф складок слизистой оболочки, контуры неровные, четкие. Горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки не изменена. Эвакуация контрастного вещества из желудка и двенадцатиперстной кишки сохранена (рис. 6).

Данные КТ (27.02.2019) также подтверждали наличие образования двенадцатиперстной кишки прежних размеров с признаками инвазии в головку поджелудочной железы, холедох, а также ранее выявляемую лимфаденопатию. На боковой поверхности шеи справа пальпировался плотный лимфатический узел диаметром до 4 см. С учетом ранее достигнутого положительного ответа на помалидомид и длительный перерыв в лечении (2 мес) из-за развившихся осложнений 01.03.2019 начат цикл химиотерапии KPd (карфилзомиб, помалидомид и дексаметазон). После 3 циклов терапии KPd в июне 2019 г. были отмечены купирование анемического синдрома, нормализация размера лимфатического узла шеи справа. При контрольном обследовании констатирована полная ремиссия (МОБ-положительная, 0,044 %) с регрессом опухолевых образований в ранее выявляемых областях и лимфатических узлах. Субкомпенсированный стеноз двенадцатиперстной кишки полностью разрешился, что было подтверждено при рентгеноскопии желудка (рис. 7).

Результаты выполненного контрольного исследования КТ органов брюшной полости (20.06.2019) также подтверждают положительную динамику процесса в виде восстановления просвета двенадцатиперстной кишки, уменьшения размеров забрюшинных лимфатических узлов (рис. 8).

Обсуждение

До недавнего времени ММ оставалась малокуратбельным заболеванием с низкой выживаемостью.



Рис. 6. Рентгеноскопия желудка. При тугом наполнении (а) и двойном контрастировании (б) визуализируется сужение нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на всем протяжении (стрелка)

Fig. 6. X-ray of the stomach. With tight filling (a) and double contrasting (б), the narrowing of the descending section of the duodenum is visualized along the entire length (arrow)

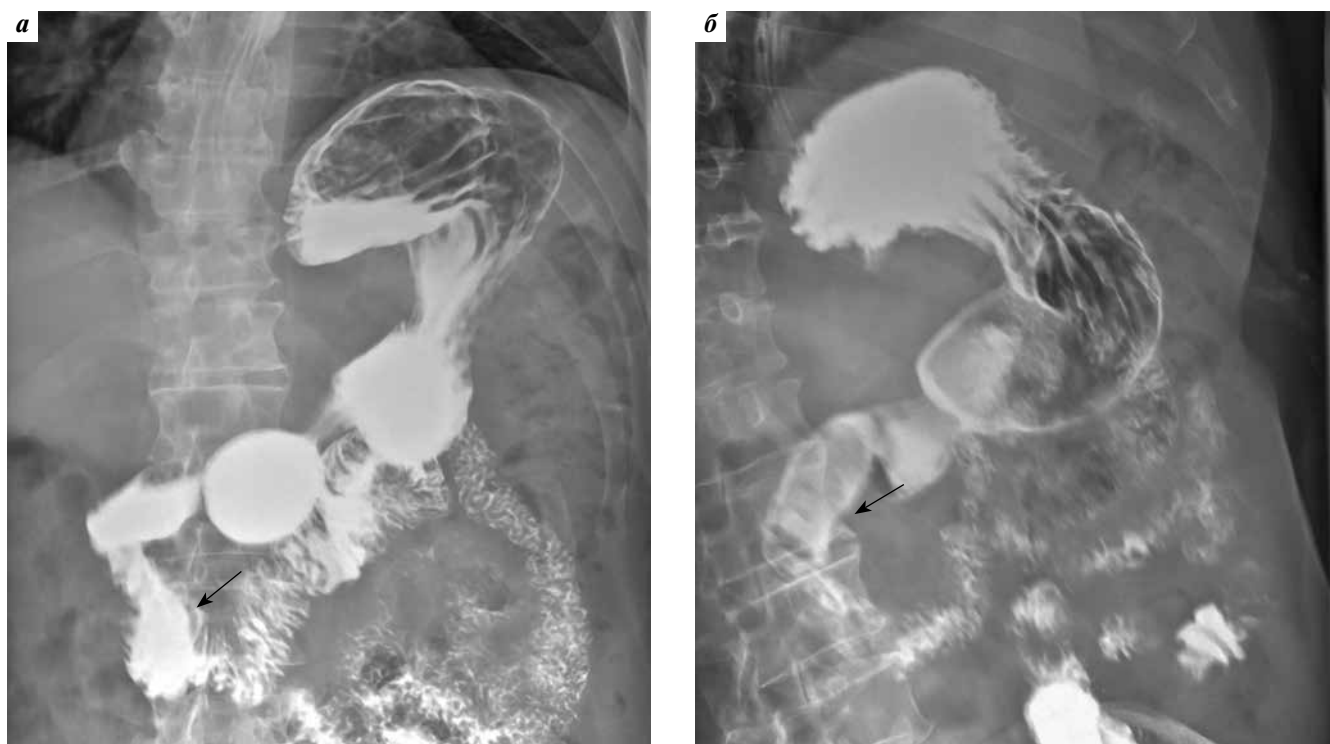


Рис. 7. Рентгеноскопия желудка. При тугом наполнении (а) и двойном контрастировании (б) визуализируется нормальная ширина просвета нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на всем протяжении (стрелка)

Fig. 7. X-ray of the stomach. With a tight filling (a) and double contrasting (б), the normal lumen width of the descending part of the duodenum is visualized along the entire length (arrow)

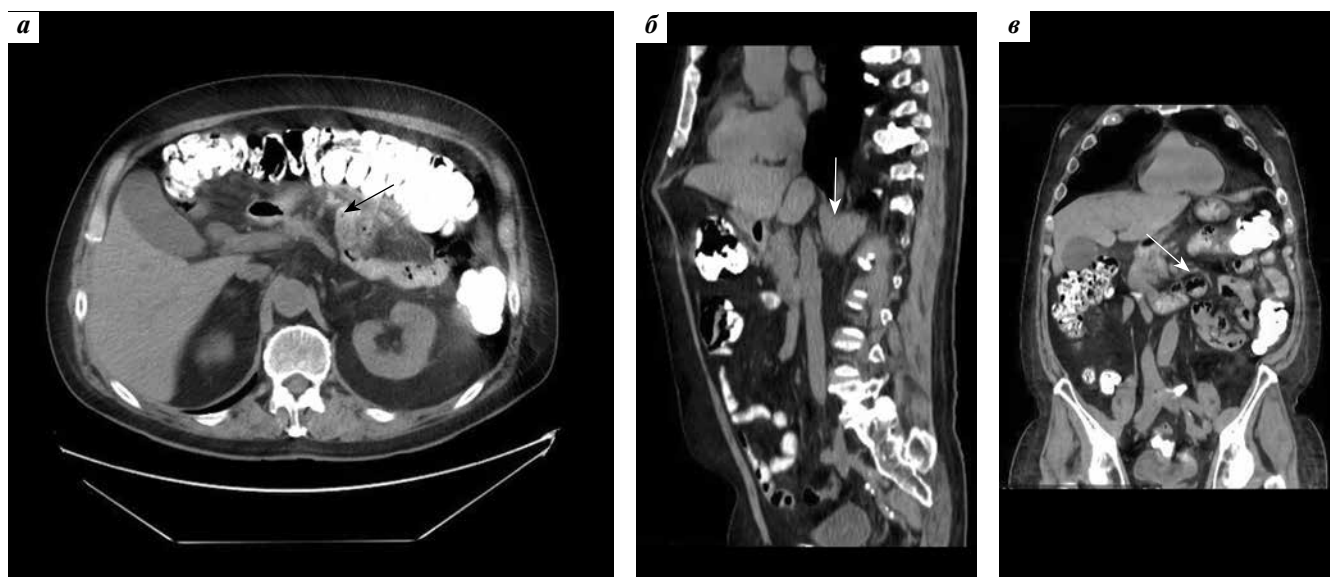


Рис. 8. Компьютерная томография органов брюшной полости. На изображениях в аксиальном срезе (а), коронарной (б) и сагиттальной (в) реконструкциях определяются отсутствие сужения просвета и утолщение стенок двенадцатиперстной кишки на всем протяжении нисходящего отдела (стрелка)

Fig. 8. Computed tomography scan of the abdominal cavity. On the image in the axial section (a), coronary (b) and sagittal (c) reconstructions, the absence of narrowing of the lumen and thickening of the walls of the duodenum along the entire descending section (arrow) are determined

Однако внедрение в практику новых препаратов (ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител) позволило улучшить результаты лечения и увеличить продолжительность жизни больных ММ. В то же время с учетом неоднородности плазмноклеточных неоплазий все еще остается немало пациентов с неблагоприятным прогнозом, особенно с ЭП при ММ, большинство из которых являются химиорезистентными. Современные, более совершенные методы визуализации (особенно ПЭТ/КТ) позволяют намного чаще выявлять больных с подобными патологическими поражениями, что в перспективе может значительно улучшить результаты терапии.

В представленном наблюдении у пациента с длительным рецидивирующим течением ММ через 6 лет от дебюта заболевания и через 5 лет после ауто-ТГСК развился экстрамедуллярный рецидив в виде поражения двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и лимфатических узлов, изначально выявленный при ПЭТ/КТ задолго до появления явных клинических признаков. В дальнейшем на фоне изъязвления и частичного распада плазмноклеточного поражения двенадцатиперстной кишки вследствие проводимой химиотерапии неоднократно развивалось внутрикишечное кровотечение с последующей глубокой постгеморрагической анемией. В исследовании G. Talamo и соавт. из 24 пациентов с ММ и вовлечением желудочно-кишечного тракта поражение двенадцатиперстной кишки отмечалось у 2 больных, поджелудочной железы — у 8, печени — у 11 [9].

M. Varettoni и соавт. (2010) показали, что среди 1003 пациентов с ММ частота плазмнокитомы составила

7 % в дебюте ($n = 76$) и 6 % ($n = 56$) при рецидиве ММ, при этом в разгаре заболевания ЭП плазмнокитомы встречались в 15 % случаев, а при рецидиве — в 28 % [6]. Интересно, что в этом исследовании у 34 из 76 больных в дебюте и при рецидиве заболевания диагностированы внекостные поражения (дыхательные пути, кожа, центральная нервная система, печень, лимфатические узлы, молочная железа, яичко, желудочно-кишечный тракт). При этом у 39 % больных с ЭП прогрессирование процесса в костном мозге не отмечалось.

В нашем наблюдении у пациента еще в дебюте заболевания отмечалось костное плазмнокитарное поражение в правой подвздошной кости. Несмотря на достижение полной МОБ-отрицательной ремиссии, через 3 года костная плазмнокитома была вновь вовлечена в рецидив заболевания с появлением секреции парапротеина, но без явного поражения костного мозга. Через 1 год при отсутствии системного рецидива и до момента проявления ЭП диагностировалась плазмнокитома нижней челюсти. Следует отметить, что по данным исследования M. Varettoni и соавт., частота экстрамедуллярных рецидивов постепенно возрастает — с 6,5 на 1 тыс. населения в год в период 1971–1993 гг. до 15,4 на 1 тыс. населения в год в 1994–1999 гг. ($p = 0,055$) и вплоть до 48,4 на 1 тыс. населения в год в 2000–2007 гг. ($p = 0,03$) [6]. Это может быть обусловлено как улучшением диагностики, включая современные методы визуализации (КТ, ПЭТ/КТ, МРТ), так и клональной эволюцией на фоне терапии новыми лекарственными препаратами и активным внедрением в практику ТГСК. По результатам некоторых ретроспективных исследований, не отмечается

увеличения частоты ЭП у больных ММ, пролеченных бортезомибом и иммуномодулирующими препаратами (леналидомидом и помалидомидом) [10, 11]. В то же время S. Mangiacavalli и соавт. при исследовании 329 пациентов с ММ, у 93 из которых в процессе наблюдения развились ЭП, показали, что риск экстрамедуллярного рецидива повышается у предлеченных пациентов с увеличением как времени терапии (>6 мес), так и количества линий терапии (>2) [7]. При этом относительный риск ЭП был сравнимым как для бортезомиба (2,9), так и для леналидомида (2,7).

В описываемом наблюдении у пациента после лечения леналидомидом (как в режиме поддерживающей терапии, так и в сочетании с бортезомибом), несмотря на его хорошую эффективность, отмечалось возобновление активности в первичной плазмоцитоме подвздошной кости справа, а также появление новой костной плазмоцитомы в нижней челюсти. По-видимому, имела место клональная эволюция ММ с «ускользанием» миеломных клеток из-под контроля химиотерапевтических препаратов. В то же время нельзя исключить, что в случае применения лучевой терапии на костный очаг ММ в правой подвздошной кости сразу после ауто-ТГСК у этого больного возможно было бы предотвратить развитие как первого, так и последующих рецидивов, проявлявшихся преимущественно плазмоцитомами.

Известно, что индекс пролиферативной активности Ki-67 является прогностическим маркером при злокачественных заболеваниях системы крови, однако при ММ пролиферативная активность обычно низкая. В то же время у пациентов с ЭП индекс Ki-67 достоверно повышен. Так, в исследовании L. Rasche и соавт. выявлено значительное повышение индекса Ki-67 от 30 до 90 % (медиана — 67 %) в биоптатах плазмоцитом у больных с ЭП [12]. При этом поражения костного мозга не было у 46 %, а низкий уровень его вовлечения отмечен у 21 % пациентов. В представленном клиническом случае у пациента в биоптате увеличенного лимфатического узла шеи определялись признаки плазмобластной опухоли с высоким индексом Ki-67+ (в 60 % опухолевых клеток). Значительного поражения костного мозга при появлении множественных ЭП не отмечалось и у нашего пациента.

Для улучшения диагностики ЭП может быть использован метод ПЭТ/КТ, который включен в алгоритм визуализации при солитарной плазмоцитоме согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG) для выявления моноклональных плазмоклеточных заболеваний [13]. Кроме этого, высокая чувствительность метода позволяет выявить локальную плазмоклеточную инфильтрацию в костном мозге. IMWG также предлагает более активно использовать МРТ всего тела для обнаружения солитарной костной плазмоцитомы, риск прогрессирования которой в ММ в течение 2 лет выше (35 %) по сравнению с ЭП (7 %). При этом

не отмечено лучшей выживаемости больных с ЭП [14]. При выявлении диффузной плазмоклеточной инфильтрации МРТ обладает лучшей чувствительностью по сравнению с ПЭТ/КТ [15]. Гиперплазия костного мозга (восстановление после химиотерапии или применения факторов роста) может приводить к ложноположительным результатам с использованием обоих методов, однако этот эффект более отчетлив при ПЭТ/КТ, чем при МРТ. ЭП мягких тканей могут быть выявлены и при УЗИ, а расположение миеломы в полых органах желудочно-кишечного тракта — при эндоскопическом исследовании. Мы выявили и наблюдали динамические изменения множественных ЭП ММ с вовлечением двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и лимфатических узлов в процессе лечения, используя КТ, рентгеноскопию, ПЭТ/КТ и ЭГДС с ультрасонографией.

Лечение ЭП у пациентов с ММ окончательно не разработано и может представлять сложности, особенно при локализациях, где затруднено использование лучевой терапии. Поэтому такой категории больных рекомендуются подходы, как у пациентов с ММ группы высокого риска [16]. Несмотря на терапию бортезомибом, бендамустином, леналидомидом, а также комбинациями с круглосуточной инфузией химиопрепаратов (DCEP), у пациента Б. отмечался рост плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке и ее изъязвление. Это приводило к частым внутрикишечным кровотечениям с развитием анемии тяжелой степени. Кроме этого, наблюдались миелосупрессия и углубление иммунной недостаточности, что возможно привело к развитию пневмонии. Предполагается, что при рецидивирующей ММ с ЭП могут быть эффективны лимфомоподобные циклы терапии, такие как PACE, Dexam-BEAM и HyperCVAD с последующей ауто-ТГСК или аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) [17, 18]. Объективный ответ на терапию Dexam-BEAM был получен более чем у половины больных с ЭП (6/11), а выполнение ауто-ТГСК или алло-ТГСК позволило улучшить ответ [18]. Следует отметить, что, по данным H. Shin и соавт., пациенты с ММ и мягкотканными плазмоцитомами ($n = 28$), по сравнению с больными со скелетными плазмоцитомами ($n = 63$), имели намного худшие показатели как безрецидивной (12 мес против 28 мес; $p = 0,001$), так и общей (37 мес против 67 мес; $p = 0,037$) выживаемости после ауто-ТГСК [19]. Лечение ЭП бортезомибом может быть эффективным, преимущественно у пациентов, ранее не получавших препарат: в наблюдении L. Rosiñol и соавт. у 3 из 4 пациентов с мягкотканными плазмоцитомами достигнут ответ на бортезомиб [20], а E. Paubelle и соавт. сообщили об успешной монотерапии бортезомибом больного в рецидиве ММ с множественными плазмоцитомами, появившимися после 2 курсов ауто-ТГСК и алло-ТГСК с инфузией донорских лимфоцитов [21]. В исследовании X. Qu и соавт. в группе из 14 пациентов с ЭП при рецидиве ММ

только у 2 больных отмечен ответ на леналидомид с дексаметазоном, однако он был кратковременным [22]. Ответ на терапию с леналидомидом также, по-видимому, наиболее отчетлив у больных, ранее не получавших препарат. Так, М. Gavriatoroulou и соавт. показали эффективность терапии леналидомидом с дексаметазоном при втором рецидиве у пациента с несекретируемой ММ с множественными плазмочитомами в печени, которые были резистентны к предшествующей терапии бортезомибом (VCD) [23]. Следует отметить, что этот пациент изначально получил бортезомибсодержащий курс индукции ремиссии (PAD), химиомобилизацию с циклофосфамидом и высокодозный мелфалан с ауто-ТГСК.

В нашем наблюдении в связи с дальнейшим прогрессированием и химиорефрактерностью ЭП к ранее принимаемым бортезомибу и леналидомиду пациенту назначена терапия помалидомидом (иммуномодулятор 2-го поколения). Это способствовало непродолжительному частичному ответу, однако распад плазмочитомы в двенадцатиперстной кишке на фоне лечения сопровождался тяжелым кишечным кровотечением. В результате постцитостатической цитопении развилась тяжелая пневмония. По данным К. Short и соавт., применение помалидомида с дексаметазоном у 13 пациентов с ММ с вторичными ЭП привело к полному положительному ответу на лечение у 2 пациентов, к частичному ответу — у 2 (общий ответ — 31 %) [10].

Пациенту Б. после терапии РСД и возобновления роста плазмочитомы назначен карфилзомиб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (KPD).

Карфилзомиб является ингибитором протеасомы 2-го поколения и продемонстрировал хорошую эффективность, безопасность и переносимость у пациентов с резистентной или рефрактерной ММ [24]. В то же время существуют единичные сообщения об эффективности карфилзомиба у пациентов с ММ и ЭП. В наблюдении I. Español и соавт. терапия карфилзомибом с дексаметазоном была высокоэффективной у пациентки с рецидивирующей ММ с плевроперикардиальной миеломатозной инфильтрацией после полного курса терапии с ауто-ТГСК и алло-ТГСК [25]. G. Mele и D. Pastore описали полный ответ на лечение карфилзомибом с леналидомидом и дексаметазоном у пациента с рецидивом ММ и ЭП в правой интраорбитальной области без вовлечения центральной нервной системы или лептоменингеального поражения [26]. У пациента в нашем клиническом наблюдении на фоне терапии карфилзомибом после 3 циклов терапии достигнута хорошая частичная ремиссия (МОБ-положительная), подтвержденная данными ПЭТ/КТ (рис. 9), отсутствуют эпизоды кишечного кровотечения, нет значимой анемии. Признаков побочного действия карфилзомиба на сердечно-сосудистую систему не определялось.

Следует отметить, что терапия леналидомидом и помалидомидом, а также карфилзомибом у пациента Б. проводилась с дополнительным назначением кларитромицина и метформина в рамках перепрофилирования назначений неопухолевых препаратов, что продемонстрировало дополнительную противомиеломную активность, особенно при резистентной или рефрактерной ММ.

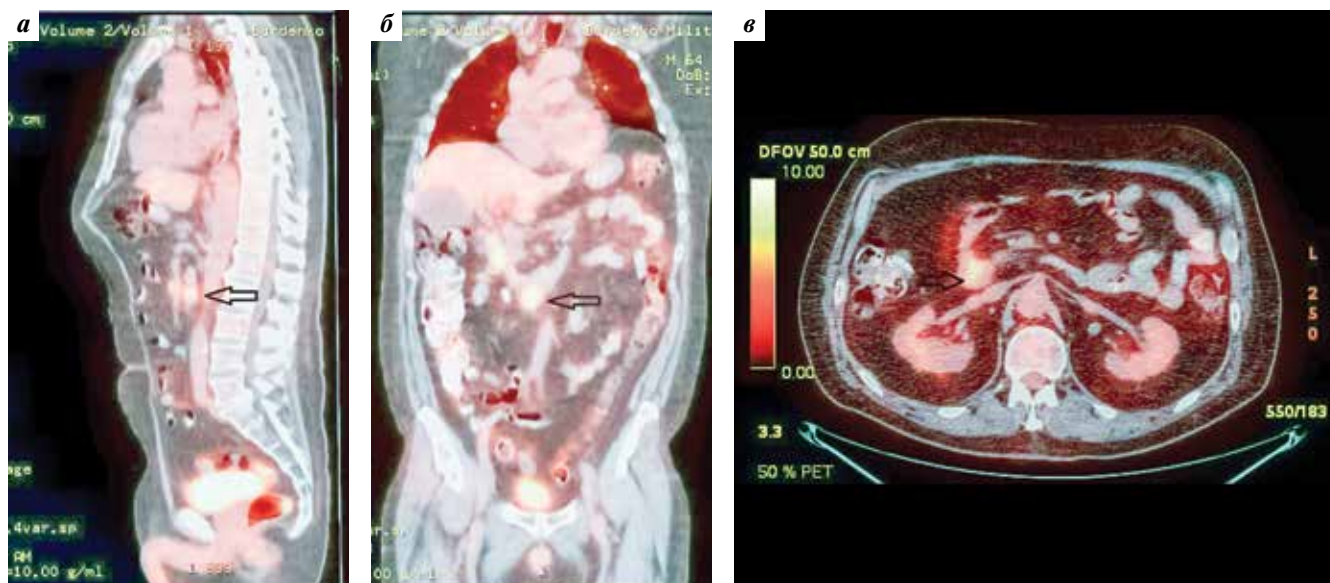


Рис. 9. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. При контрольном исследовании на изображениях в коронарной (а), сагитальной (б) и аксиальных плоскостях (в) визуализируется накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в узловом образовании двенадцатиперстной кишки/головке поджелудочной железы (стрелка). Размеры и интенсивность узлов по сравнению с предыдущим исследованием уменьшились. Сужение просвета кишки не наблюдается

Fig. 9. Positron emission tomography combined with computed tomography. In a control study, images in the coronary (a), sagittal (b) and axial planes (c) visualize the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the nodular formation of the duodenum/head of the pancreas (arrow). The size and intensity of the nodes in comparison with the previous study decreased. Narrowing the lumen of the intestine is not observed

По данным литературы, для улучшения ответа на леналидомид (и преодоление рефрактерности к нему) R. Niesvizky и соавт. назначали кларитромицин в индукционном цикле BiRd (кларитромицин (биаксин), леналидомид и дексаметазон) с общим ответом у 90 % больных за 2 года наблюдения [27]. При сравнении терапии BiRd с Rd общий ответ, а также время до прогрессирования и выживаемость без прогрессирования были значительно лучше с кларитромицином [28]. N. Ghosh и соавт. продемонстрировали эффективность назначения кларитромицина при рецидиве ММ даже после прогрессирования на фоне терапии Rd — общий ответ в комбинации BiRd достигнут у 45,8 % больных [29]. В 2012 г. было проведено исследование, в котором 97 предлеченных (3–15 линий терапии) больных резистентной или рефрактерной ММ (к леналидомиду — 73 %, к бортезомибу — 70 %, с двойной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу — 64 %) помимо помалидомида и дексаметазона получали кларитромицин (ClaPD) [30]. В результате терапии ClaPD общий ответ составил 53,6 %. Карфилзомиб в комбинации с BiRd (Car-BiRd) также показал увеличение эффективности терапии, однако сравнительных исследований не проводилось [31, 32].

При ММ, как и при многих злокачественных новообразованиях, выявляются метаболические нарушения, особенно усиление гликолиза и глютаминолиза [33]. Частое наличие у пациентов с ММ сахарного диабета 2-го типа, а также прием в комбинированной терапии стероидов, ассоциированный с развитием стероидиндуцированного сахарного диабета, способствуют ухудшению результатов лечения ММ: в ретроспективном исследовании ($n = 1240$) W. Wu и соавт. показали, что медиана общей выживаемости была значительно более короткой (65,4 мес) у пациентов с ММ и диабетом по сравнению с теми, кто не имел нарушений обмена глюкозы (98,7 мес) [34]. Из сопутствующих заболеваний у нашего пациента отмечались сахарный диабет 2-го типа и алиментарно-конституциональное ожирение III степени, в связи с чем к лечению добавлялся метформин. Метформин приводит к снижению продукции инсулина, повышает чувствительность к инсулину и индуцирует снижение массы тела. Назначение метформина при сахарном диабете, по данным исследования W. Wu и соавт., привело к значительному увеличению медианы общей выживаемости: 74,3 мес против 60,1 мес ($p = 0,034$); применение инсулина и его аналогов приводило к снижению общей выживаемости (медиана 57 мес против 101 мес у тех, кому не назначались эти препараты) [34]. Оказалось также, что метформин у больных с моноклональной гаммапатией неопределенного значения значительно снижал риск трансформации этого предмиеломного состояния по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат [35, 36]. По-видимому, метформин может нарушать метаболизм опухолевого плазмócита, что приводит к улучшению результатов лечения

в комбинации с метформинном, а также может позволить снижать дозы химиопрепаратов, способствуя уменьшению побочных эффектов от системной химиотерапии. При ММ клинические исследования с метформинном еще продолжаются, однако в лабораторных условиях при назначении с бортезомибом показано усиление апоптоза миеломной клетки [37].

Перспективным в лечении ЭП у пациентов с ММ может стать применение даратумаба, антитела против CD38, эффективность и безопасность которого подтверждены в клинических исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, в том числе с внекостными поражениями [38–41]. Другие антитела, такие как анти-CD38-антитело изатуксимаб и анти-SLAMF7 элутумаб, также продемонстрировали значительную эффективность в терапии резистентной или рефрактерной ММ, в связи с чем можно ожидать их успешного применения и при ЭП [42, 43]. Ожидается также, что Т-клетки с химерным антигенным рецептором (например, специфичные против рецептора BCMA) потенциально улучшат результаты лечения пациентов с резистентной или рефрактерной ММ, особенно с ЭП, что было показано J. Mi и соавт. [44].

Заключение

В нашем клиническом наблюдении продемонстрирован случай появления множественных ЭП у пациента с ММ. Появление ЭП у пациентов с ММ на фоне терапии новыми препаратами, возможно, связано с тем, что высокая активность новых методов лечения может привести к почти полному уничтожению чувствительных клональных клеток, но, как следствие, способствовать появлению устойчивого и более агрессивного по своей природе клона, способного выживать в экстрамедуллярной нише. В описываемом клиническом наблюдении пациент получил несколько линий терапии, включая ингибиторы протеасомы и противоопухолевые иммуномодуляторы, до появления редких ЭП. ЭП при ММ могут быть опасным проявлением клональной эволюции заболевания, при которой возможности терапии все еще ограничены. В то же время возможности современных методов визуализации, включая ПЭТ/КТ, способствуют улучшению диагностики редких случаев ЭП при ММ, особенно без системного проявления ММ (пример нашего наблюдения). Это подтверждает важность международных рекомендаций по включению в алгоритм обследования при подозрении на ЭП метода ПЭТ/КТ. Метод также может быть полезен для установления глубины ремиссии после проведенного лечения. С учетом хороших эффективности и переносимости карфилзомиба при ЭП у нашего пациента, что соответствует имеющимся отдельным данным литературы, целесообразно как можно раньше назначать терапию на основе карфилзомиба при выявлении ЭП.

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

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3rd edn., revised and augmented. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.)].
2. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2019;12(3):344–9. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia in chronic diseases: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignant neoplasms and possible approaches to classification. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2019;12(3):344–9. (In Russ.)].
3. 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.
4. Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А. и др. Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой. Медицинская визуализация 2018;22(5):106–3. [Kryukov E.V., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A. et al. Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging 2018;22(5):106–3. (In Russ.)].
5. Троян В.Н., Рукавицын О.А., Крюков Е.В. и др. Возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрической денситометрии в мониторинге динамики лечения множественной миеломы. Военно-медицинский журнал 2018;339(11):58–9. [Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Kryukov E.V. et al. The possibilities of dual-energy X-ray absorptiometric densitometry in monitoring the dynamics of treatment of multiple myeloma. Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal 2018;339(11):58–9. (In Russ.)].
6. Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329.
7. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V. et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann Hematol* 2017;96(1):73–80. DOI: 10.1007/s00277-016-2847-z.
8. Pérez-Simón J.A., Sureda A., Fernández-Aviles F. et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006;20(3):542–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2404085.
9. Talamo G., Cavallo F., Zangari M. et al. Clinical and biological features of multiple myeloma involving the gastrointestinal system. *Haematologica* 2006;91(7):964–7.
10. Short K.D., Rajkumar S., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906–8. DOI: 10.1038/leu.2011.29.
11. Varga C., Xie W., Laubach J. et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br J Haematol* 2015;169(6):843–50. DOI: 10.1111/bjh.13382.
12. Rasche L., Bernard C., Topp M.S. et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol* 2012; 91(7):1031–7. DOI: 10.1007/s00277-012-1414-5.
13. Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20(6):e302–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
14. Nahi H., Genell A., Wälinder G. et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. *Eur J Haematol* 2017;99(3):216–22. DOI: 10.1111/ejh.12907.
15. Zamagni E., Nanni C., Patriarca F. et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(1):50–5. DOI: 10.3324/haematol.10554.
16. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016;127(8):971–6. DOI: 10.1182/blood-2015-07-635383.
17. Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3805–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
18. Rasche L., Striffler S., Duell J. et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen “Dexa-BEAM” in advanced and extramedullary multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014;93(7):1207–14. DOI: 10.1007/s00277-014-2023-2.
19. Shin H.J., Kim K., Lee J.W. et al. Comparison of outcomes after autologous stem cell transplantation between myeloma patients with skeletal and soft tissue plasmacytoma. *Eur J Haematol* 2014;93(5):414–21. DOI: 10.1111/ejh.12377.
20. Rosiñol L., Cibeira M.T., Uribe C. et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;76(5):405–8. DOI: 10.1111/j.0902-4441.2005.t01-1-EJH2462.x.
21. Paubelle E., Coppo P., Garderet L. et al. Complete remission with bortezomib on plasmacytomas in an end-stage patient with refractory multiple myeloma who failed all other therapies including hematopoietic stem cell transplantation: possible enhancement of graft-vs-tumor effect. *Leukemia* 2005;19(9):1702–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2403855.
22. Qu X., Chen L., Qiu H. et al. Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance. *Biomed Res Int* 2015;2015:787809. DOI: 10.1155/2015/787809. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/787809/>.
23. Gavriatopoulou M., Evangelos T., Maria R. et al. Successful treatment with lenalidomide dexamethasone for second relapse of a patient with non-secretory multiple myeloma with extramedullary liver plasmacytomas: A case report. *Hematol Med Oncol* 2017. DOI: 10.15761/HMO.1000115.
24. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
25. Español I., Romera M., Gutiérrez-Meca M.D. et al. Carfilzomib and dexamethasone for extramedullary myeloma with pleuropulmonary involvement. *Clin Case Rep* 2017;5(8):1258–60. DOI: 10.1002/ccr3.1015.

26. Mele G., Pastore D. Efficacy of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for extramedullary intracranial localization of multiple myeloma. *Case Rep Hematol* 2018;2018:2312430. DOI: 10.1155/2018/2312430.
27. Niesvizky R., Jayabalan D.S., Christos P.J. et al. BiRD (clarithromycin)/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008;111(3):1101–9.
28. Gay F., Rajkumar S.V., Coleman M. et al. Clarithromycin (Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone (BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone (Rd) for newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol* 2010;85(9):664–9. DOI: 10.1002/ajh.21777.
29. Ghosh N., Noah T., Zahurak M. et al. Addition of clarithromycin to lenalidomide and dexamethasone (BiRd) is effective in multiple myeloma after progression on lenalidomide and dexamethasone. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2013.
30. Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. et al. ClAPD (clarithromycin, pomalidomide, dexamethasone) therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120(21):77.
31. Mark T.M., Allan J.N., Marano G. et al. Car-Bird [carfilzomib, clarithromycin(biaxin(r)), lenalidomide/(revlimid(r)), dexamethasone) for newly-diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2013;122(21):3216.
32. Forsberg P.A., Rossi A.C., Pearse R.N. et al. Carfilzomib induction with lenalidomide and clarithromycin consolidation and lenalidomide maintenance (CarBiRD) for multiple myeloma (MM). *Blood* 2016;128(22):4518.
33. El Arfani C., De Veirman K., Maes K. et al. Metabolic features of multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2018. DOI: 10.3390/ijms19041200.
34. Wu W., Merriman K., Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2014;111(3):628–36. DOI: 10.1038/bjc.2014.307.
35. Chang S.H., Luo S., O'Brian K.K. et al. Association between metformin use and transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in U.S. veterans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2(1):e30–6.
36. Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X., Weiss B.M. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2017;58(5):1265–7. DOI: 10.1080/10428194.2016.1236375.
37. Jagannathan S., Abdel-Malek M.A., Malek E. et al. Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib. *Leukemia* 2015;29(11):2184–91. DOI: 10.1038/leu.2015.157.
38. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
39. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
40. Jullien M., Trudel S., Tessoulin B. et al. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2019;98(6):1435–40. DOI: 10.1007/s00277-019-03655-5.
41. Minarik J., Pour L., Maisnar V. et al. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected “real-world” population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov* 2018. DOI: 10.5507/bp.2018.064.
42. 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* 2017;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fon-2017-0616.
43. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.
44. Mi J.Q., Fan X. (Frank), Xu J. et al. Effective Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma including extramedullary involvement by BCMA-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2017;130(Suppl 1):3115.

Благодарность. Авторы выражают благодарность начальнику ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России профессору, доктору медицинских наук, члену-корреспонденту РАН Евгению Владимировичу Крюкову.

Acknowledgment. The authors are grateful to the head of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russia, to Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Evgeniy V. Kryukov.

Вклад авторов

О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков, В.Н. Троян: окончательное одобрение рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
С.В. Козырев: разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи;
В.П. Поп: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание рукописи;
В.В. Правосудов, П.И. Симашова, М.В. Дрозд, Ю.Е. Попков, С.А. Алексеев, Э.Р. Сапельникова: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

O.A. Rukavitsyn, E.V. Kryukov, V.N. Troyan: final approval of the manuscript, reviewing of publications on the article's topic;
S.V. Kozyrev: study design and concept development, article writing;
V.P. Pop: study design and concept development, data collection and processing, article writing;
V.V. Pravosudov, P.I. Simashova, M.V. Drozd, Yu.E. Popkov, S.A. Alekseev, E.R. Sapelnikova: data collection and processing, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Рукавицын/O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
Е.В. Крюков/E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
В.Н. Троян/V.N. Troyan: <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>
С.В. Козырев/S.V. Kozyrev: <https://orcid.org/0000-0002-1925-062X>
В.П. Поп/V.P. Pop: <https://orcid.org/0000-0002-3050-4643>
С.А. Алексеев/S.A. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>
Э.Р. Сапельникова/E.R. Sapelnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7859>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина

Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, П.И. Лепэдату, Г.Ф. Аллахвердиева,
П.А. Зейналова, А.А. Семенова, Ф.М. Аббасбейли

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Екатерина Вячеславовна Ковалева ek.v.kovaleva@gmail.com

Цель исследования — определить возможности метода ультразвуковой эластографии лимфатических узлов в качестве дополнительного промежуточного контроля эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены пациенты с диагнозом классической лимфомы Ходжкина с поражением периферических лимфатических узлов. Пациентам выполняли ультразвуковую эластографию (компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волной) измененных лимфатических узлов до лечения и после 2 циклов химиотерапии. Основаниями для проведения ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов после 2-го цикла химиотерапии были ранее проведенное ультразвуковое исследование с выявленными изменениями периферических лимфатических узлов (100%), сохранение пальпируемого образования в проекции поверхностных лимфатических узлов (56,9%). До ультразвуковой эластографии у исследуемой группы пациентов положительная динамика после 2 циклов химиотерапии была подтверждена данными позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (2–3 балла по шкале Deauville).

Результаты и заключение. По данным компрессионной эластографии до лечения жестко-неоднородная (3-й тип эластограммы) и жесткая (4-й тип эластограммы) структуры пораженных лимфатических узлов отмечены в 53,5 и 42,3% случаев соответственно. После 2 циклов химиотерапии эти показатели составили 52,1 и 43,7% наблюдений соответственно. По результатам эластографии сдвиговой волной до лечения и после него выявлено снижение средней скорости сдвиговой волны в пораженных лимфатических узлах с $2,67 \pm 0,69$ до $2,21 \pm 0,40$ м/с ($p = 0,000003$).

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, лимфома Ходжкина, лимфатический узел, оценка эффективности лечения

Для цитирования: Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина. Онкогематология 2019;14(4):40–6.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-40-46

Successful use of ultrasound elastography in the preliminary intermediate evaluation of therapeutic response in patients with Hodgkin's lymphoma

E.V. Kovaleva, T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina, P.I. Lepedatu, G.F. Allahverdieva,
P.A. Zeynalova, A.A. Semenova, F.M. Abbasbeyli

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

Objective. The possibilities of ultrasound elastography of the lymph nodes as an additional technique for the intermediate control of treatment of patients with Hodgkin's lymphoma are determined.

Materials and methods. A prospective study included patients with a diagnosis of classical Hodgkin's lymphoma with affected superficial lymph nodes. Patients underwent ultrasound elastography (compression elastography and shear wave elastography) of the enlarged lymph nodes before treatment and after two cycles of chemotherapy. The reasons for the ultrasound examination of superficial lymph nodes after the second chemotherapy cycle were: an earlier ultrasound examination with revealed changes in the superficial lymph nodes (in 100% of cases), preservation of the palpable formation in the projection of the superficial lymph nodes (in 56.9% of cases). Before ultrasound elastography of the studied group of patients, the positive dynamics after two cycles of chemotherapy was confirmed by PET/CT (Deauville scale 2–3).

Results and conclusion. According to strain elastography, stiff heterogeneous (third type of elastogram) and stiff structure (fourth type of elastogram) of affected lymph nodes were noted in 53.5 and 42.3% of cases, respectively, before treatment. After two cycles of chemotherapy, these types of elastogram were 52.1 and 43.7% of cases, respectively. According to the results of shear wave elastography before and after treatment, a decrease in the average shear wave velocity in the affected lymph nodes from 2.67 ± 0.69 to 2.21 ± 0.40 m/s ($p = 0.000003$) was revealed.

Key words: ultrasound elastography, Hodgkin's lymphoma, lymph node, the evaluation of therapeutic response

For citation: Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. Successful use of ultrasound elastography in the preliminary intermediate evaluation of therapeutic response in patients with Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):40–6. (In Russ.).

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов (ЛУ), распространяющаяся преимущественно путем лимфогенного диссеминарования, на первых этапах — в близлежащие лимфатические коллекторы, а при генерализации процесса — в органы и ткани [1, 2]. Гистологический диагноз ЛХ предполагает идентификацию 2 неотъемлемых составных частей патологического процесса: диагностических опухолевых клеток Березовского—Штернберга—Рид и клеток Ходжкина, расположенных среди окружающих воспалительных неопухолевых клеток (эозинофилы, лейкоциты, плазматические клетки и др.), формирующих один из типичных гистологических вариантов строения опухоли [3, 4]. Заболеваемость ЛХ в России в 2016 г. составила 2,13 случая на 100 тыс. населения (3129 больных впервые диагностированной ЛХ), смертность — 0,6 случая на 100 тыс. населения [2].

Лечение ЛХ сводится к применению полихимиотерапии и в некоторых случаях лучевой терапии. Современная концепция лечения ЛХ предполагает стадирование заболевания по классификации Ann Arbor, определение наличия или отсутствия симптомов интоксикации, а также дополнительных факторов риска. К последним относят массивную опухоль, наличие либо отсутствие очагов экстранодального поражения, число зон поражения лимфатических коллекторов, увеличение скорости оседания эритроцитов, возраст и пол по критериям SWOG. На основании этих данных определяют, к какой из 3 прогностических групп относится больной. Выбор тактики лечения осуществляют в соответствии с прогностической группой [5, 6].

Оценку эффективности лечения проводят после 2–3-го цикла химиотерапии, индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.) с использованием всех методов лучевой диагностики, которые были применены при диагностике и стадировании заболевания [7]. В настоящее время наиболее точным методом в оценке эффективности лечения ЛХ является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с внутривенным введением 18-фтордезоксиглюкозы, в случае если данный вид лучевой диагностики был применен до лечения [2]. Метаболические изменения, возникающие в опухоли в процессе терапии, которые оцениваются при ПЭТ, наступают существенно раньше, чем структурные изменения, которые

регистрируются при ультразвуковом исследовании (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии [8]. Именно этот факт дает возможность раннего выявления химиочувствительности, химиорезистентности и, соответственно, корректировки лечения на ранних сроках, т.е. когда это наиболее актуально [8–14]. Для оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ используется 5-балльная шкала Deauville (2009) [8, 15, 16], которая подразумевает сравнение интенсивности накопления препарата в остаточной опухолевой массе с фоновым в средостении и печени.

Оценка результатов ПЭТ/КТ по 5-балльной шкале Deauville и их трактовка должны осуществляться исключительно с учетом клинических данных и проводимого лечения [8, 15, 16].

По данным российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний от 2018 г. [7], УЗИ периферических, внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ и органов брюшной полости может использоваться для промежуточного контроля за лечением. Появление современных ультразвуковых технологий, таких как эластография, позволяет более детально изучить структуру, а именно эластические свойства измененных ЛУ при ЛХ. Выделяют 2 вида эластографии — компрессионную и сдвиговую волной. Компрессионная эластография — метод качественной оценки жесткости с помощью ручной компрессии с дальнейшим построением цветовых карт. Эластография сдвиговой волной — метод количественной оценки жесткости ЛУ путем использования специальных усиленных ультразвуковых импульсов (группы импульсов), которые вызывают в тканях вторичные сдвиговые волны, имеющие поперечное направление по отношению к первичным импульсам. Скорость распространения сдвиговых волн прямо пропорциональна жесткости ЛУ [17, 18]. Согласно международным рекомендациям ультразвуковую эластографию целесообразно использовать при исследовании поверхностно расположенных ЛУ [19]. В мире было проведено большое количество исследований, посвященных дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений периферических ЛУ с использованием ультразвуковой эластографии, в ходе которых была выявлена высокая точность данной методики, а также высокие значения чувствительности и специфичности — 74–88 и 88–91% соответственно [19–21]. В настоящее время использование ультразвуковой эластографии в качестве метода для оценки эффективности лечения больных ЛХ с поражением периферических ЛУ недостаточно изучена,

так как в литературе встречаются единичные публикации, посвященные данной тематике.

Цель исследования — определить возможности ультразвуковой эластографии пораженных ЛУ в дополнительной оценке эффективности лечения больных ЛХ.

Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была проведена ультразвуковая эластография пораженных ЛУ у 71 больного классической ЛХ до лечения и после 2 циклов химиотерапии. Морфологические варианты ЛХ: нодулярный склероз — у 54 (76,1%) больных; смешанно-клеточный вариант — у 17 (23,9%). Средний возраст больных составил 33 (18–71) года. У 7 (9,9%) из 71 пациента диагностирован поздний рецидив ЛХ, у 64 (90,1%) — впервые выявленная ЛХ.

При первичном обращении пациентов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина основанием для проведения УЗИ периферических ЛУ явилось наличие таких жалоб, как пальпируемое образование в проекции поверхностных ЛУ (88,6%), отечность шеи и лица (5,1%), общая слабость (62,0%) и повышенная потливость (48,1%).

Диагноз у всех больных был установлен при гистологическом исследовании на материале, полученном при открытой биопсии измененного ЛУ с предварительной ультразвуковой разметкой. Лечение проводили по следующим схемам: ABVD (доксорибидин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) — в 14,1% случаев; EACOPP-14 (этопозид, доксорибидин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) — в 76,0% случаев; DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин) в качестве 2-й линии химиотерапии у всех пациентов с рецидивом ЛХ — в 9,9% случаев. У всех пациентов отмечена положительная динамика, подтвержденная данными ПЭТ/КТ (2–3 балла по шкале по Deauville), которая была проведена после 2 циклов химиотерапии до УЗИ.

Основаниями для выполнения УЗИ периферических ЛУ после 2-го цикла химиотерапии явились ранее проведенное УЗИ с выявленными изменениями периферических ЛУ (100%), сохранение пальпируемого образования в проекции поверхностных ЛУ (56,9%).

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате Siemens Acuson S2000, оснащенный технологиями eSie Touch (компрессионная эластография) и ARFI, включающими программы Virtual Touch Quantification (точечная эластография сдвиговой волной) и Virtual Touch Imaging, с использованием высокочастотных линейных датчиков с частотой 4–9 МГц.

На 1-м этапе всем пациентам проводили УЗИ периферических ЛУ в В-режиме с определением контрольного (таргетного) ЛУ, располагающегося на расстоянии более 1,0 см от сосудистых структур, для дальнейшего выполнения эластографии.

На 2-м этапе проводили компрессионную эластографию с использованием программы eSie Touch. Жесткость тканей на экране отображалась различными цветами — синим (жесткая ткань), зеленым (умеренно жесткая ткань) и красным (мягкая ткань). Полученные эластограммы оценивали по 4-ступенчатой классификации качественных характеристик, предложенной М.К. Furukawa и соавт. в 2007 г. [22]:

- 1-й тип (мягкие) — преобладание зеленого цвета с включениями красного и синего цветов (эластографические признаки неоднородности ЛУ с преобладанием мягко-эластического компонента);
- 2-й тип (умеренно мягкие) — неоднородность цветовой палитры окрашивания оттенками синего, зеленого и красного цветов (эластографические признаки неоднородности ЛУ с преобладанием жесткого компонента по периферии);
- 3-й тип (умеренно жесткие) — преобладание интенсивного синего окрашивания с включениями зеленых оттенков цвета (эластографические признаки жестко-неоднородной структуры ЛУ во всем объеме);
- 4-й тип (жесткие) — интенсивное синее окрашивание более 90% объема ЛУ (эластографические признаки жесткой структуры ЛУ; наличие участка зеленого цвета может соответствовать сосудистой ножке ЛУ).

На 3-м этапе проводили эластографию сдвиговой волной с использованием технологии ARFI (Virtual Touch Quantification). При измерении скорости сдвиговой волны датчик устанавливали перпендикулярно исследуемой области, окно интереса — в область измененного ЛУ. Для получения достоверного среднего значения скорости сдвиговой волны проводилось не менее 10 измерений.

Результаты

При первичном УЗИ пациентов были определены контрольные пораженные периферические ЛУ в следующих областях: в надключичных — у 43 (60,5%) пациентов, в подмышечных — у 19 (26,8%), в паховых — у 9 (12,7%). Размеры ЛУ варьировали от 1,0 × 0,5 до 5,5 × 4,0 см, их структура была гипоехогенной.

При контрольном УЗИ 71 пациента после 2-го цикла химиотерапии локализация таргетных пораженных ЛУ несколько изменилась: в надключичных областях — у 48 (67,6%) больных, в подмышечных — у 19 (26,8%), в паховых — у 4 (5,6%). Размеры контрольных ЛУ варьировали от 0,7 × 0,4 до 4,2 × 1,5 см. Структура по-прежнему была гипоехогенной.

Распределение частоты встречаемости различных типов эластограмм пораженных периферических ЛУ у пациентов до лечения и после 2 циклов химиотерапии представлено на рис. 1.

При проведении компрессионной эластографии контрольных пораженных периферических ЛУ до лечения отмечено превалирование 3-го типа элас-

тограммы по М.К. Furukawa [12], который характеризовался жестко-неоднородной структурой ЛУ. Ни в одном случае у пациентов до лечения не выявлен 1-й тип эластограммы по М.К. Furukawa (см. рис. 1). Исследование жесткости контрольных ЛУ после 2-го цикла химиотерапии с использованием компрессионной эластографии показало отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости 1, 2, 3 и 4-го типов эластограмм по М.К. Furukawa

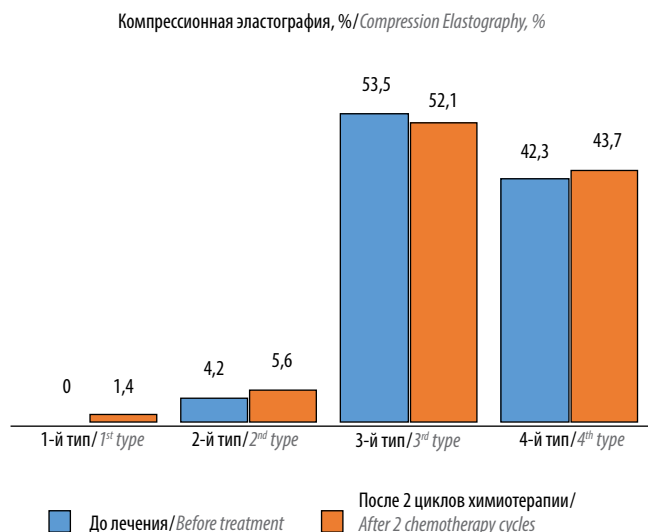


Рис. 1. Распределение частоты встречаемости различных типов эластограмм пораженных периферических лимфатических узлов у пациентов до лечения и после 2 циклов химиотерапии

Fig. 1. Frequency distribution of various types elastograms of affected superficial lymph nodes in patients before treatment and after 2 cycles of chemotherapy

($p = 0,5$) (рис. 2). У 1 пациента после 2-го цикла химиотерапии выявлен 1-й тип эластограммы.

До лечения скорость поперечной волны в контрольных пораженных периферических ЛУ, измеренная с использованием технологии Virtual Touch Quantification, в среднем составила $2,67 \pm 0,69$ (1,33–5,70) м/с. При проведении эластографии сдвиговой волной после 2-го цикла химиотерапии отмечено снижение средней скорости поперечной волны до $2,21 \pm 0,40$ (1,11–3,43) м/с по сравнению с показателями до лечения (рис. 3, 4).

Таким образом, при проведении компрессионной эластографии не выявлено достоверных различий между частотой встречаемости различных типов эластограмм до лечения и после 2 циклов химиотерапии ($p = 0,5$). После 2 циклов химиотерапии отмечается статистически достоверное снижение скорости сдвиговой волны в пораженных ЛУ ($p = 0,000003$).

Обсуждение

В зарубежной литературе использование ультразвуковой эластографии пораженных ЛУ при ЛХ в качестве инструмента для оценки эффективности лечения обсуждалось в единичном исследовании Е. Squillaci и соавт. [23]. В данном исследовании проводилась оценка эффективности лечения 30 больных рефрактерной ЛХ с использованием ультразвуковой эластографии пораженных периферических ЛУ. Лечение включало 8–16 циклов введения брентуксимаба ветоина в дозе 1,8 мг/кг. Оценка эффективности лечения выполнялась после 3-го цикла химиотерапии. После проведенного лечения пациенты были разделены на 2 группы: без эффекта ($n = 16$), с положительной

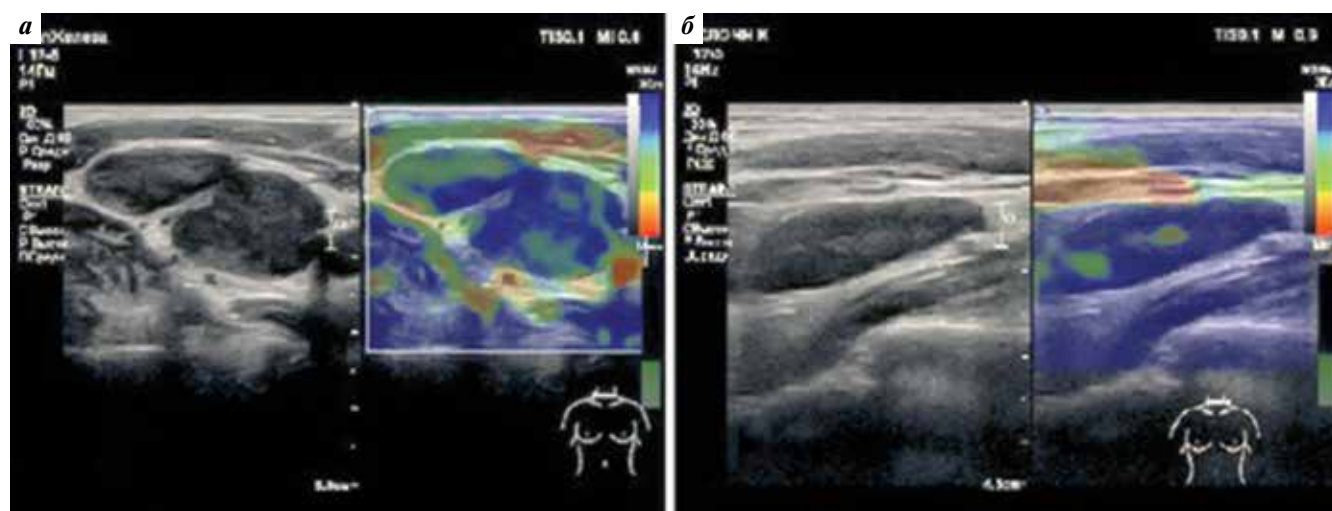


Рис. 2. Компрессионная эластография пораженных лимфатических узлов при лимфоме Ходжкина: а – пораженный лимфатический узел до лечения, соответствующий 3-му типу эластограммы по классификации М.К. Furukawa (жестко-неоднородная структура); б – пораженный лимфатический узел после 2 циклов химиотерапии, соответствующий 4-му типу эластограммы (жесткая структура, с мягкими участками в проекции сосудистой ножки лимфатического узла)

Fig. 2. Compression elastography of the affected lymph nodes in patients with Hodgkin's lymphoma: a – the affected lymph node before treatment, corresponding to the 3rd type of elastogram according to M.К. Furukawa (rigidly heterogeneous structure); б – the affected lymph node after 2nd chemotherapy cycles, corresponding to the 4th type of elastogram (rigid structure, with soft areas in the projection of the lymph node vascular pedicle)

динамикой ($n = 14$). Данные ультразвуковой эластографии сопоставлялись с результатами ПЭТ/КТ. В результате было выявлено, что в группе с положительным ответом на лечение коэффициент жесткости был ниже, чем в группе пациентов с отсутствием эффекта от лечения, — 0,49 и 0,65 соответственно. Также обнаружено увеличение жестких, по сравнению с окружающей клетчаткой, зон на эластограммах пациентов с положительным ответом на лечение. Таким образом, данные исследования E. Squillaci и соавт. сопоставимы с полученными нами результатами.

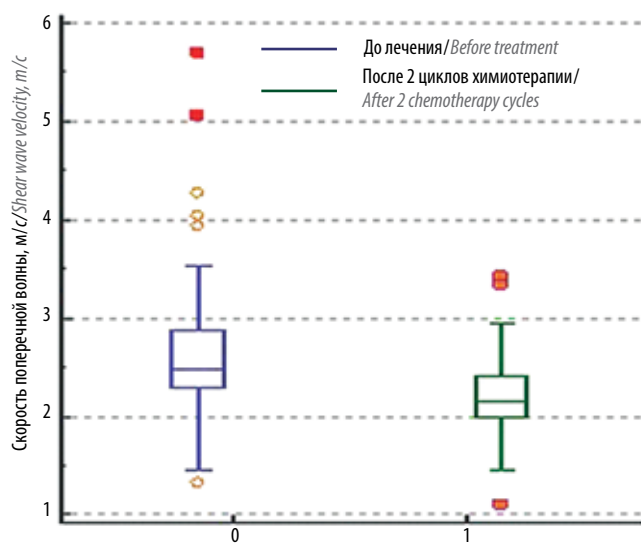


Рис. 3. Распределение скоростей сдвиговой волны в измененных лимфатических узлах в группе пациентов до лечения и после 2 циклов химиотерапии

Fig. 3. Shear wave velocity distribution in affected lymph nodes in group of patient before treatment and after 2 chemotherapy cycles

Описанные изменения пораженных ЛУ, вероятно, связаны с их морфологическими изменениями в процессе лечения за счет уменьшения количества воспалительных опухолевых клеток и специфических клеток Березовского—Штенберга и клеток Ходжкина, что приводит к уменьшению жесткости.

В качестве инструмента в оценке эффективности больных лимфомой с поражением периферических ЛУ L. Xin и соавт. [24] использовали УЗИ с контрастным усилением внутрисосудистым препаратом SonoVue® (Bracco SpA, Milan, Италия). В данное исследование были включены 43 пациента с ЛХ и неходжкинскими лимфомами (диффузная В-крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома), которым проводилось УЗИ с контрастным усилением пораженных ЛУ до лечения и после 3 циклов химиотерапии. В результате были определены количественные параметры УЗИ с контрастным усилением, которые достоверно изменялись в ходе лечения.

При применении метода необходимо помнить, что ультразвуковая эластография периферических ЛУ неинформативна в случае их близкого расположения к сосудистым структурам (регистрация артефактов от передаточной пульсации). Также невозможно применение данной методики для обследования ЛУ средостения, которые наиболее часто встречаются при ЛХ. Они недоступны ультразвуковому осмотру из-за воздушной ткани легких и костных структур грудной клетки [25].

Таким образом, метод ультразвуковой эластографии представляется перспективным на любом этапе лечения, так как позволяет диагностировать структурные изменения пораженных ЛУ. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной может использоваться в целях промежуточной оценки эффективности лечения между циклами химиотерапии в качестве легкодоступного, недорогого и информативного метода лучевой диагностики.

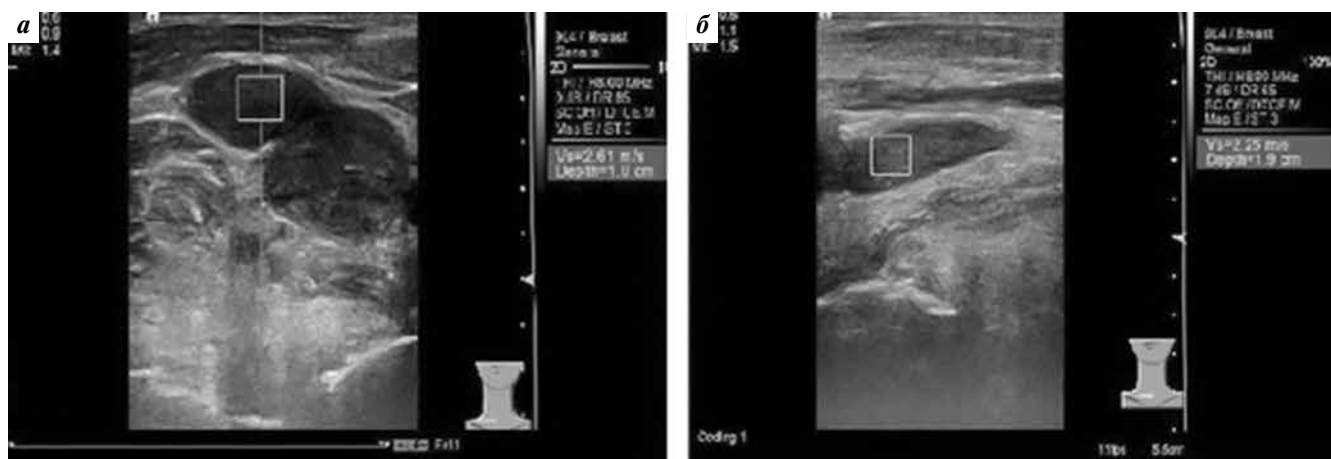


Рис. 4. Эластография сдвиговой волной пораженного лимфатического узла при лимфоме Ходжкина с использованием технологии Virtual Touch Quantification: а — до лечения; б — после 2 циклов химиотерапии

Fig. 4. Shear wave elastography using Virtual Touch Quantification of lymph node in patients with Hodgkin's lymphoma: а — before treatment, б — after 2 chemotherapy cycles

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

1. Мякова Н.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;4(2):79–90. [Myakova N.V., Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma (Lymphogranulomatosis). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;4(2): 79–90. (In Russ.)].
2. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. 72 с. [Demina E.A. Guidelines for Hodgkin's lymphoma treatment. Moscow: GRUPPA REMEDIUM, 2018. 72 p. (In Russ.)].
3. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. 208 с. [Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphomas. Saint Petersburg: KOSTA, 2006. 208 p. (In Russ.)].
4. Olteanu H., Harrington A., Kroft S.H. Lymph Nodes. New York.: Demos Medical Publishing, LLC. 2013. Pp. 263.
5. Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы. Клиническая онкогематология 2015;8(3):255–66. [Leont'eva A.A., Demina E.A. Treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma: literature review. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015;8(3):255–66. (In Russ.)].
6. Richardson S.E., McNamara C. The management of classical Hodgkin's lymphoma: past, present, and future. Adv Hematol 2011;2011:865870. DOI: 10.1155/2011/865870.
7. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, 2018. 472 с. [Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2018. 472 p. (In Russ.)].
8. Асланиди И.П., Мухортובה О.В., Катунина Т.А. и др. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах. Клиническая онкогематология 2015;8(1):13–25. [Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Katunina T.A. et al. Positron emission tomography in modern management of lymphomas. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015;8(1):13–25. (In Russ.)].
9. Wood K.A., Hoskin P.J., Saunders M.I. Positron emission tomography in oncology: a review. Clin Oncol 2007;19:237–55. DOI: 10.1016/j.clon.2007.02.001.
10. Collins C.D. PET in lymphoma. Cancer Imaging 2006;6:S63–70. DOI: 10.1102/1470-7330.2006.9013.
11. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2012;379(9828):1791–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
12. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? Hematol Oncol Clin N Am 2014;28(1):87–103. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.10.008.
13. Araf S., Montoto S. The use of interim 18F-fluorodeoxyglucose PET to guide therapy in lymphoma. Future Oncol 2013;9(6):807–15. DOI: 10.2217/fon.13.55.
14. Zinzani P.L., Rigacci L., Stefoni V. et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: Evaluation on 304 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:4–12. DOI: 10.1007/s00259-011-1916-8.
15. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
16. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32:3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
17. Алымов Ю.В., Шолохов В.Н., Подвязников С.О. и др. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2016;1(6):33–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-33-38. [Alymov Yu.V., Sholokhov V.N., Podvaznikov S.O. et al. Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer. Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;1(6):33–8. (In Russ.)].
18. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. Злокачественные опухоли 2018;8(4):37–44. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu. et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumours 2018;8(4):37–44. (In Russ.)].
19. Säftoiu A., Gilja O.H., Sidhu P.S. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. Ultraschall Med 2019;40(4):425–53. DOI: 10.1055/a-0838-9937.
20. Ghajarzadeh M., Mohammadifar M., Azarkhish K. et al. Sono-elastography for differentiating benign and malignant cervical lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. Int J Prev Med 2014;5(12):1521–8.
21. Ying L., Hou Y., Zheng H.M. et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: a metaanalysis. Eur J Radiol 2012;81:2576–84. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.026.
22. Furukawa M.K., Kubota A., Hanamura H., Furukawa M. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer – evaluation of cervical lymph node metastasis with real-time tissue elastography. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 2007;7(110):503–5 (In Japanese). DOI: 10.3950/jibiinkoka.110.503.
23. Squillaci E., Antonicoli M., Manenti G., Bolacchi F. Real-time ultrasound elastography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20:1628–35.
24. Xin L., Zhimei Y., Zhang X. et al. Parameters for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of enlarged superficial lymph nodes for the evaluation of therapeutic response in lymphoma: a preliminary study. Med Sci Monit 2017;23:5430–8. DOI: 10.12659/msm.907293.
25. Гудилина Е.А. Возможности ультразвуковой томографии и доплерографии в диагностике новообразований грудной стенки, плевры, легких, средостения. Дис. ...канд. мед. наук. М., 2003. 148 с. [Goodilina E.A. Possibilities of ultrasound tomography and Doppler in the diagnosis of neoplasms of the chest wall, pleura, lungs, mediastinum. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2003. 148 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.В. Ковалева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина: разработка дизайна исследования;
П.И. Лепэдату, Г.Ф. Аллахвердиева, П.А. Зейналова, А.А. Семенова, Ф.М. Аббасбейли: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.V. Kovaleva: study design development, article writing, analysis of the data, reviewing of publications on the article's topic;
T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina: study design development;
P.I. Lepedatu, G.F. Allahverdieva, P.A. Zeynalova, A.A. Semenova, F.M. Abbasbeyli: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.В. Ковалева/E.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>
Т.Ю. Данзанова/T.Yu. Danzanova: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>
Г.Т. Синюкова/G.T. Sinyukova: <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>
Е.А. Гудилина/E.A. Gudilina: <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>
П.И. Лепэдату/P.I. Lepedatu: <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>
Г.Ф. Аллахвердиева/G.F. Allahverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
А.А. Семенова/A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
Ф.М. Аббасбейли/F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

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: 28.10.2019. **Принята к публикации:** 02.12.2019.

Article submitted: 28.10.2019. **Accepted for publication:** 02.12.2019.

Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга

Т.В. Юхта¹, И.В. Казанцев¹, А.Г. Геворгян¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, Д.А. Звягинцева¹, Т.В. Андреева¹, Б.И. Смирнов², Е.В. Морозова¹, С.А. Сафонова¹, Ю.А. Пунанов¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контакты: Татьяна Валерьевна Юхта tania.juh@gmail.com

Введение. Саркома Юинга (СЮ) — 2-я по частоте встречаемости злокачественная опухоль костной ткани у детей. Более четверти пациентов относятся к группе высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то что высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как один из способов улучшения результатов в группе неблагоприятного прогноза, единый подход к использованию этого метода пока отсутствует.

Цель исследования — оценить эффективность применения ВДПХТ с ауто-ТГСК и описать основные прогностические факторы в проспективной когорте пациентов с СЮ группы высокого риска.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с СЮ, получавших лечение в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Все пациенты относились к группе высокого риска в связи с выявлением одного или нескольких факторов риска: локальных (исходный объем опухоли >200 мл, осевая локализация, плохой ответ на терапию; $n = 55$; 76 %), метастатического поражения ($n = 58$; 80 %), развития химиочувствительного рецидива заболевания ($n = 7$; 9 %). Всем пациентам проводилась ВДПХТ по схеме бусульфана 16 мг/кг, мелфалан 140 мг/м². Для дополнительной оценки факторов риска у пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания использована балльная шкала R. Ladenstein и соавт., в соответствии с которой пациентов делили на группы стандартного ($n = 20$), высокого ($n = 26$) и сверхвысокого ($n = 12$) риска.

Результаты. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость для всей группы пациентов составила 40 и 37 % соответственно. В группе пациентов с неоперабельным первичным очагом осевой локализации 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость составила 48 и 45 % соответственно. Режим характеризовался приемлемой токсичностью, основными негематологическими проявлениями были инфекционные осложнения ($n = 61$) и мукозит желудочно-кишечного тракта ($n = 31$). Один пациент умер в связи с развитием осложнений. В рамках многофакторного анализа основными факторами риска были ответ на полихимиотерапию (hazard ratio (HR) 2,2; $p < 0,01$), поражение костного мозга (HR 5,0; $p = 0,01$), объем первичного очага (HR 1,9; $p = 0,01$), число метастазов в кости (HR 2,2; $p = 0,05$). Значение по шкале R. Ladenstein коррелировало с прогнозом заболевания, 5-летняя общая выживаемость в группе сверхвысокого риска составила 8 %.

Заключение. ВДПХТ с ауто-ТГСК потенциально способна улучшить результаты лечения у пациентов с СЮ группы высокого риска. Клиническая балльная шкала позволяет прогнозировать исход заболевания. Прогноз группы сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным.

Ключевые слова: саркома Юинга, группа высокого риска, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г. и др. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. Онкогематология 2019;14(4):47–58.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-47-58

The effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma

T.V. Yukhta¹, I.V. Kazantsev¹, A.G. Gevorgyan¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, D.A. Zvyagintseva¹, T.V. Andreeva¹, B.I. Smirnov², E.V. Morozova¹, S.A. Safonova¹, Yu.A. Punanov¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasyev¹

¹R. M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”; 5 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia

Background. Ewing sarcoma (EWS) is a second most common pediatric bone tumor. About one quarter of all patients belong to a high-risk group characterized by a poor prognosis. In spite of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) being traditionally viewed as a possible option for high-risk patients, there is still no consensus on indications for this method in EWS patients.

Study objective: to evaluate the HDCT effectiveness and most important prognostic factors in a prospective cohort of high-risk EWS patients. **Materials and methods.** A total of 73 EWS patients receiving treatment in R. M. Gorbacheva Memorial Institute were included in the study. All patients were characterized by one or several high-risk features: local (primary tumor volume >200 ml, axial localization, poor response to chemotherapy; $n = 55$; 76 %), primary disseminated disease ($n = 58$; 80 %), first chemoresponsive relapse ($n = 7$; 9 %). All patients received a myeloablative consolidation regimen consisting of busulfan 16 mg/kg and melphalan 140 mg/m². In patients with primary disseminated disease an additional evaluation according to risk scale by R. Ladenstein et al. was performed. Based on risk points all patients were stratified as standard ($n = 20$), high ($n = 26$), and ultrahigh risk ($n = 12$).

Results. The 5-year overall and event-free survival for a whole studied cohort were 40 and 37 %, accordingly. In patients with high-risk localized disease the 5-year overall and event-free survival were 48 and 45 %, accordingly. The HDCT regimen was characterized by acceptable toxicity. The main non-hematologic toxicities were infectious complications ($n = 61$) and gastrointestinal tract mucositis ($n = 31$). One patient of 76 died due to treatment-related complications. The multivariate analysis revealed the following risk factors: therapy response (hazard ratio (HR) 2.2; $p < 0.01$), bone marrow involvement (HR 5.0; $p = 0.01$), primary tumor volume (HR 1.9; $p = 0.01$), and number of bone metastases (HR 2.2; $p = 0.05$). The risk group determined by R. Ladenstein score was also a good predictor for outcome with only 8 % of ultrahigh risk patients surviving 5 years past auto-HSCT.

Conclusion. HDCT with auto-HSCT may potentially improve treatment results in some high-risk patient subgroups. While risk scale may help to determine patients most likely to benefit from this approach, the outcome in ultrahigh risk patients are still dismal.

Key words: Ewing sarcoma, high-risk group, high-dose chemotherapy, autologous hemopoietic stem cell transplantation

For citation: Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G. et al. The effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):47–58. (In Russ.).

Введение

Саркомы Юинга (СЮ) — 2-е по частоте встречаемости в детской популяции после остеосаркомы опухоли костей, составляют около 3 % всех злокачественных опухолей в детском возрасте и характеризуются агрессивным течением. Наиболее часто опухоли регистрируются в возрасте 13–17 лет. К СЮ относят ряд клинических форм, обладающих характерной морфологией (опухоль из «мелких круглых синих клеток») и несущих характерную транслокацию с образованием химерного гена, объединяющего ген *EWSR1*, реж *FUS*, с генами семейства ETS (чаще всего *FLI1*) [1, 2]. У детей первичный очаг обычно локализуется в костях (примерно в 80 % случаев), чаще это кости осевого скелета, чуть реже — конечностей. Ряд авторов считают, что у взрослых в 75 % случаев первичный очаг локализуется в мягких тканях. Для СЮ характерно агрессивное клиническое течение с ранней диссеминацией процесса, что обуславливает необходимость использования интенсивной системной терапии даже у пациентов с локализованными формами заболевания. Анализ данных литературы прошлых лет свидетельствует о том, что по мере интенсификации химиотерапии общая выживаемость (ОВ) у пациентов с локализованными формами опухоли выросла с 58 % в 1975–1977 гг. до 83 % в 2002–2008 гг. благодаря использованию интенсивных схем индукционной терапии, включающих доксорубин, ифосфамид или циклофосфан и этопозид [3]. Сегодня группы неблагоприятного прогноза определяются наличием ряда факторов: возраст на момент заболевания, локализация и объем первичного

очага, наличие, количество и локализация метастазов, химиочувствительность опухоли [4, 5]. Показатели выживаемости у пациентов с первично-диссеминированной опухолью или невозможностью адекватного лечения первичного очага остаются крайне неудовлетворительными, а долгосрочная ОВ в отдельных группах не превышает 15–40 %. Использование высокодозной консолидации с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может рассматриваться как возможность улучшения результатов лечения в группе неблагоприятного прогноза. Тем не менее с учетом редкости заболевания и сложности методологии получения достоверной информации этот метод до сих пор не входит в общепринятый стандарт терапии, оставаясь экспериментальной опцией [6], используемой в рамках исследовательских протоколов или в соответствии с рекомендациями терапевтических центров. Разработка унифицированного подхода до настоящего момента затрудняется малым числом рандомизированных исследований [7, 8]. Кроме этого, до сих пор остаются определенные разночтения в определении групп пациентов высокого риска.

Цель исследования — обобщить опыт нашего центра в лечении детей с СЮ группы высокого риска.

Материалы и методы

Проанализированы результаты терапии 73 пациентов, страдающих СЮ группы высокого риска, которым проводилось лечение в НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой в период с 2007 по 2018 г. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Значение Value
Число пациентов группы высокого риска High-risk patients	73
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	12 (1,3–23)
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):	
<14	40 (56)
>14	33 (44)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	42 (57)
женский female	31 (43)
Наличие метастазов, n (%): Metastatic disease, n (%):	
нет no	15 (20)
да yes	58 (80)
Локализация метастазов, n (%): Metastases localization, n (%):	
легкие lungs	51 (69)
кости bones	24 (32)
костный мозг bone marrow	11 (15)
Объем первичного очага, n (%): Primary tumor volume, n (%):	
>200 мл >200 ml	56 (77)
<200 мл <200 ml	17 (23)
Ответ на индукционную полихимиотерапию, n (%): Response to initial chemotherapy, n (%):	
хороший responders	44 (60)
плохой non-responders	29 (40)
Статус по заболеванию перед высокодозной полихимиотерапией, n (%): Status prior to high-dose chemotherapy, n (%):	
полная ремиссия complete remission	28 (38)
частичная ремиссия partial remission	36 (49)
стабилизация stabilization	9 (13)
Химиочувствительный рецидив, n (%): Chemosensitive relapse, n (%):	9 (13)

Среди пациентов преобладали мальчики – 57 % ($n = 42$), девочек было 43 % ($n = 31$), соотношение по полу составило 1,3:1. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 12 (1,3–23) лет. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. У большинства выявлены локальные факторы риска: исходный объем опухоли, превышающий 200 см³ ($n = 55$; 76 %), осевое расположение первичного очага ($n = 53$; 73 %). Чаще всего были поражены кости таза ($n = 20$; 29 %), позвонки ($n = 8$; 11 %), ребра ($n = 8$; 11 %) и кости черепа ($n = 7$; 10 %). У 1 пациента диагностирована СЮ с поражением почки. Распределение по локализации первичного очага представлено на рис. 1.

У 58 (80 %) из 73 пациентов наблюдалось исходно диссеминированное распространение процесса с вовлечением легких ($n = 51$; 69 %), костного мозга

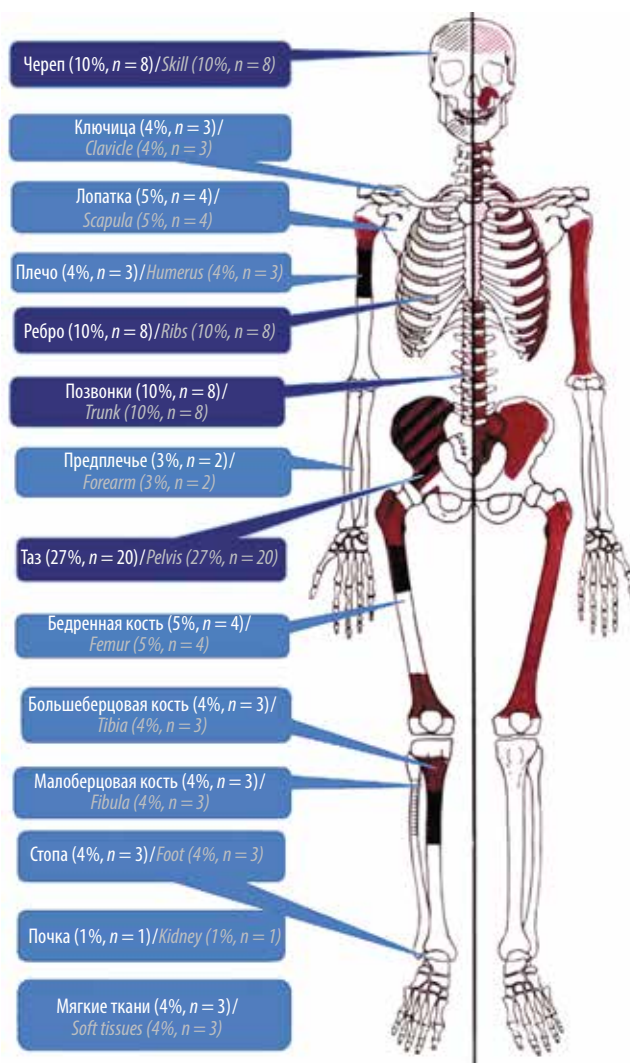


Рис. 1. Распределение больных с саркомой Юинга в зависимости от локализации первичного очага

Fig. 1. Distribution of Ewing's sarcoma patients depending on primary tumor localization

($n = 11$; 15 %), с метастатическим поражением костей ($n = 25$; 34 %). При этом у 9 (12 %) детей оно было единичным, а у 16 (21 %) — множественным. У большинства больных (72 %) исходно наблюдалось сочетание локальных факторов риска и диссеминации. Уменьшение опухолевого объема на фоне лечения более чем на 50 % расценивалось как хороший клинический ответ на индукционную терапию ($n = 44$; 60 %). В 29 (40 %) случаях отмечалась первичная химиорезистентность. У 9 (13 %) пациентов диагностирован химиочувствительный локальный ($n = 4$; 5 %) или системный ($n = 5$; 7 %) рецидив.

Статус пациентов на момент высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с ауто-ТГСК оценивали по критериям RECIST1.1: 28 (38 %) пациентов находились в полной ремиссии, 36 (49 %) — в частичной ремиссии, у 9 (13 %) больных отмечалась стабилизация опухолевого процесса.

Все пациенты после гистологической верификации диагноза получили индукционную полихимиотерапию, включающую 6 курсов по схеме VIDE препаратами винкристин, ифосфамид, доксорубицин и этопозид.

Местное лечение первичного очага до ВДПХТ получили 58 (80 %) пациентов, после — 7 (9 %). У 28 (38 %) больных выполнена радикальная операция, у 13 (18 %) — частичная резекция первичного очага, в 10 (13 %) случаях нерадикальное оперативное вмешательство дополнено лучевой терапией. Метастазэктомия легочных очагов проведена у 4 больных. У 20 (27 %) пациентов выполнена лучевая терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 48–60 Гр. У 15 больных ВДПХТ с ауто-ТГСК проведена до этапа локальной терапии, сразу после индукционной химиотерапии, с последующим лучевым ($n = 5$) или оперативным ($n = 2$) лечением.

Пациентам с рецидивом заболевания проводили 4–5 курсов терапии 2-й линии (использовали платиносодержащие схемы: препаратами карбоплатин, ифосфамид, этопозид либо сочетанием карбоплатина и этопозидом) с максимально радикальной резекцией.

При оценке результатов у пациентов с исходно диссеминированным поражением дополнительно учитывали прогностическую шкалу, предложенную R. Ladenstein и соавт. [5], согласно которой во внимание принимались возраст больного (менее или более 14 лет), объем первичного очага (менее или более 200 см³), поражение легких, наличие и количество (1, 2–5, >5) очагов поражения костей, вовлечение костного мозга. В зависимости от выявленных факторов риска пациенты дополнительно распределялись на группы с благоприятным (<3 баллов), неблагоприятным (3–5 баллов) и крайне неблагоприятным (>5 баллов) прогнозом (табл. 2).

В нашем исследовании распределение пациентов с учетом прогностических критериев R. Ladenstein и соавт. [5] представлено в табл. 3.

Таблица 2. Прогностическая шкала R. Ladenstein и соавт. (2010)

Table 2. R. Ladenstein's et al. prognostic scale (2010)

Характеристика Characteristic	Балл Point
Факторы риска <i>Risk factors</i>	
Возраст, лет: Age, years: <14 >14	0 1
Метастазы в кости: Bone metastases: нет по 1 2–5 >5	0 1 1,5 1,5
Метастазы в костный мозг: Bone marrow metastases: нет по да yes	0 1
Объем первичного очага, мл: Primary tumor volum, ml: <200 >200	0 1,5
Метастазы в легкие: Lung metastases: нет по да yes	0 1
Прогноз <i>Prognosis</i>	
Благоприятный Favorable	<3
Неблагоприятный Unfavorable	3–5
Крайне неблагоприятный Extremely unfavorable	>5

В качестве консолидации использовали миелоаблативный режим кондиционирования с препаратами бусульфан 4 мг/кг в дни –7, –6, –5, –4 (суммарная доза 16 мг/кг) перорально, мелфалан 140 мг/м² в день –2 внутривенно.

Источником гемопоэтических стволовых клеток послужили костный мозг ($n = 47$; 65 %), стволовые клетки периферической крови ($n = 19$; 26 %), комбинация костного мозга и стволовых клеток периферической крови ($n = 7$; 9 %). Медиана CD34-положительных клеток в трансплантате составила 3,9 (1,2–11,1) × 10⁶/кг.

Оценку токсичности ВДПХТ проводили в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (May 28, 2009).

Таблица 3. Распределение пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска с учетом прогностических критериев R. Ladenstein и соавт.

Table 3. Distribution of patients with high-risk Ewing's sarcoma according to prognostic criteria by R. Ladenstein et al.

Группа Group	n (%)
Метастатические формы Metastatic disease	58 (79)
Благоприятный (группа 1) Favorable (group 1)	19 (34)
Неблагоприятный (группа 2) Unfavorable (group 2)	26 (44)
Крайне неблагоприятный (группа 3) Extremely unfavorable (group 3)	13 (22)

С использованием метода Каплана–Майера вычисляли ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ), при однофакторном анализе применяли *log-rank*-тест, при многофакторном анализе — метод регрессии Кокса.

Результаты

Медиана наблюдения составила 60 (3–125) мес. Во всей группе больных 5-летняя ОВ составила 40 %, 5-летняя БСВ — 37 %. Пациенты, имеющие локализованную опухоль, имели более высокие показатели ОВ и БСВ (рис. 2). БСВ оказалась статистически достоверно выше в группе больных СЮ, получивших

ВДПХТ с ауто-ТГСК, не имеющих метастатического поражения костей или с одиночным костным метастазом, и составила 48 и 44 % соответственно, в то время как все пациенты с множественными костными метастазами погибли от прогрессирования заболевания в течение первого года после трансплантации ($p < 0,001$). Наличие специфического поражения костного мозга значительно уменьшало 5-летнюю БСВ у пациентов с СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК, которая составила 10 %, по сравнению с больными, не имеющими метастатического поражения костного мозга, — 42 % ($p = 0,01$). Графики выживаемости представлены на рис. 3.

Пятилетняя БСВ была выше в группе пациентов, имеющих объем первичного очага $< 200 \text{ см}^3$ (55 и 32 % соответственно; $p = 0,023$). Кроме этого, на данный показатель статистически достоверно оказывало влияние наличие ответа на индукционную химиотерапию (52 и 15 % соответственно; $p < 0,01$) (рис. 4).

Показатели выживаемости пациентов с диссеминированными формами статистически достоверно коррелировали с распределением в зависимости от прогностических групп, предложенных R. Ladenstein и соавт. [5]. Так, ОВ для групп 1, 2, 3 составила 51, 43 и 8 % ($p < 0,01$), БРВ — 49, 36 и 0 % ($p < 0,01$) соответственно (рис. 5).

В результате однофакторного анализа на ОВ и БСВ влияли ответ на индукционную терапию, наличие и количество костных метастазов, поражение костного мозга, объем опухоли и группа риска по критериям R. Ladenstein [5]. При многофакторном анализе (регрессионная модель Кокса) критериями, достоверно

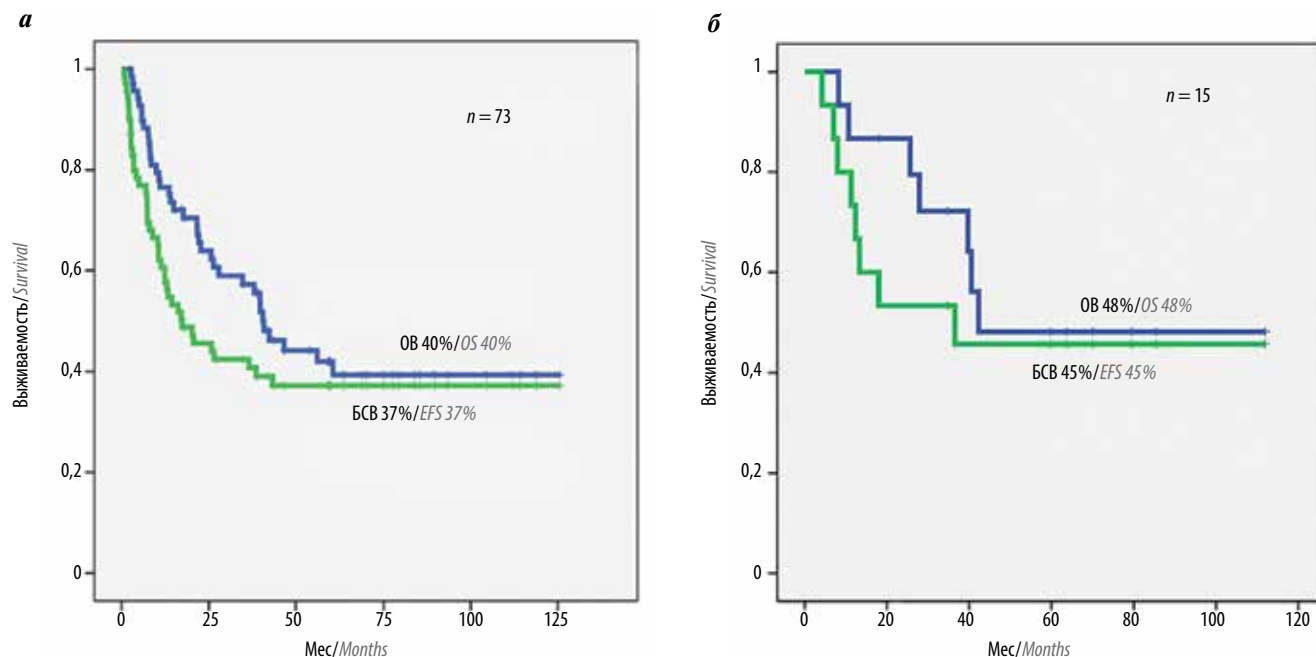


Рис. 2. Пятилетняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость пациентов после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в общей группе (а) и в группе с локализованной опухолью (б)

Fig. 2. 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in all patients (a) and with localized disease (б)

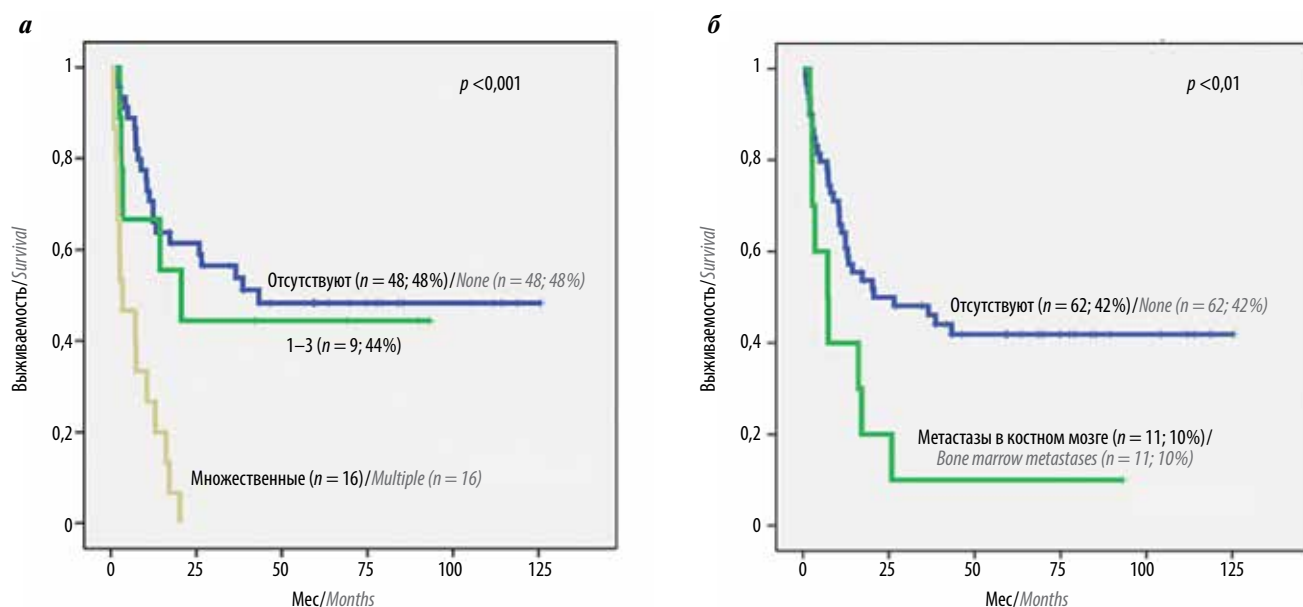


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от количества метастатических костных очагов (а) и вовлечения костного мозга (б)

Fig. 3. Event-free survival after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation based on number of bone metastases (а) and bone marrow involvement (б)

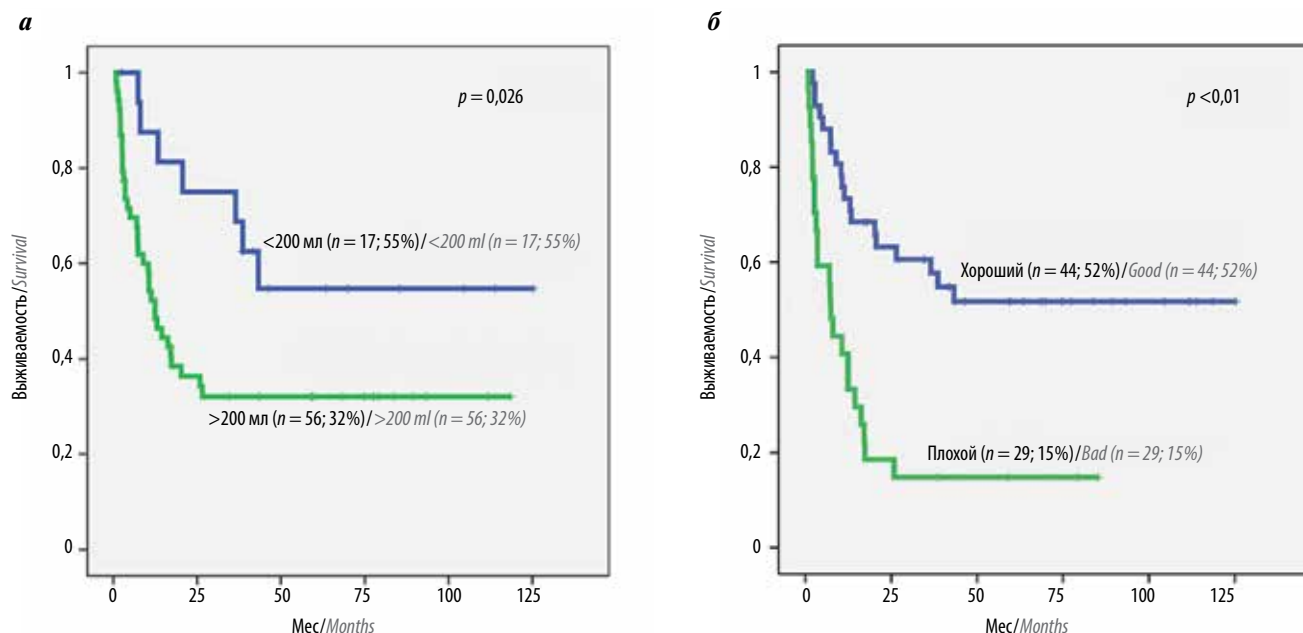


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с саркомой Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от объема первичного очага (а) и химиочувствительности опухоли (б)

Fig. 4. Event-free survival in Ewing sarcoma patients after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation based on primary tumor volume (а), and therapy response (б)

влияющими на ОВ, остались ответ на индукционную терапию и число костных метастазов, а на БСВ — ответ на индукционную терапию, вовлеченность костного мозга, объем первичного очага и группа риска по критериям R. Ladenstein (табл. 4).

Сроки приживления трансплантата колебались от 9 до 45 дней (медиана 17 дней) и напрямую коррелировали с источником гемопоэтических стволовых

клеток. Использование стволовых клеток периферической крови существенно сокращало период пост-трансплантационной цитопении (медиана 13 дней) по сравнению с применением костного мозга (медиана 20 дней).

Как ожидалось, миелоаблативный режим кондиционирования привел к тяжелой аплазии кроветворения в 95 % ($n = 69$) случаев. На этом фоне фебрильная

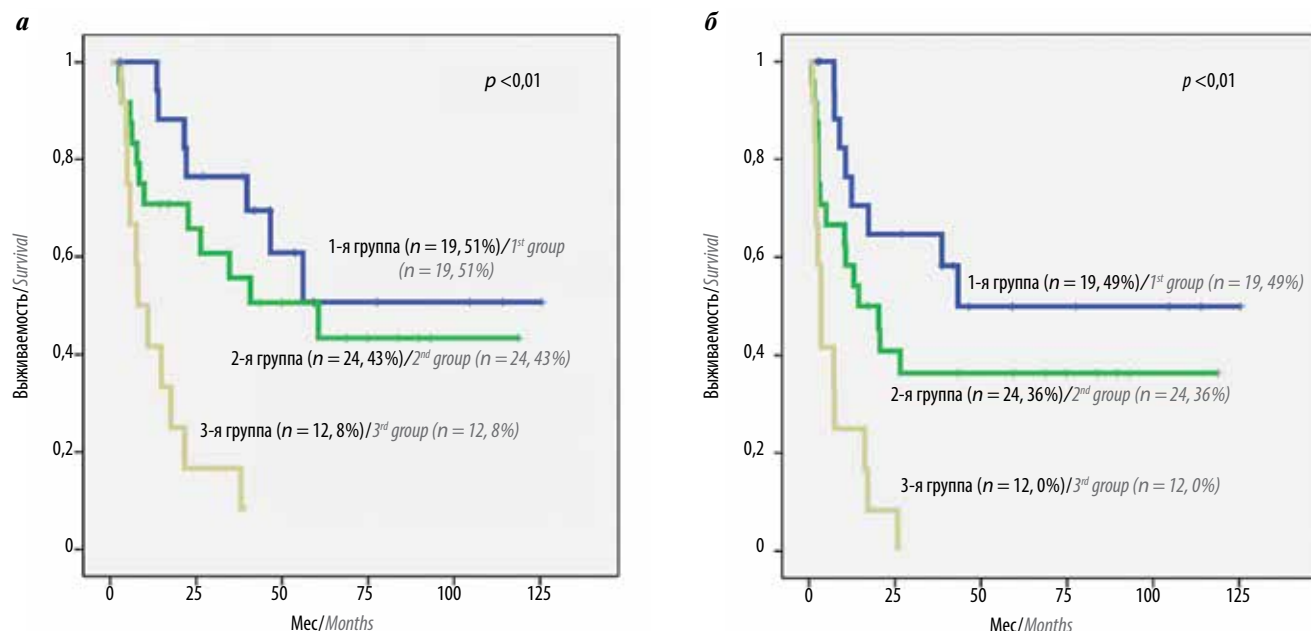


Рис. 5. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (стратификация по факторам риска): 1-я группа — <3 баллов; 2-я группа — 3–5 баллов; 3-я группа — >5 баллов

Fig. 5. Overall (a) and event-free (b) survival in high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation recipients with primary metastatic disease (risk factor-based stratification): 1st group — <3 points; 2nd group — 3–5 points; 3rd group — >5 points

нейтропения отмечена в 84 % ($n = 61$) случаев, мукозит желудочно-кишечного тракта III–IV степеней — в 42 % ($n = 31$). Системное обезболивание с использованием наркотических анальгетиков потребовалось в 72 % ($n = 53$) случаев, парентеральную нутриционную поддержку получили 68 % ($n = 49$) пациентов. Гепатотоксичность III–IV степеней зарегистрирована у 18 % ($n = 13$) больных, проявления легочной токсичности II степени — у 2. Один пациент умер от инфекционных осложнений в ранний посттрансплантационный период. Случаев веноокклюзионной болезни не отмечено.

Обсуждение

Несмотря на изменения, внесенные в стандартные режимы терапии СЮ за последние 20 лет, результаты лечения в значительной степени не улучшились, а проблема пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания остается актуальной [3]. Консолидация с применением ВДПХТ и ауто-ТГСК традиционно рассматривается как способ улучшения результатов лечения, хотя до сих пор не достигнут консенсус относительно показаний к использованию данного метода. В настоящей работе проанализирован опыт одного центра по применению ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска. В анализируемую когорту вошли пациенты как с локальными факторами риска (неоперабельной первичной опухолью аксиальной локализации, большим объемом первичного очага, плохим ответом на индукционную терапию), так и с первично-диссеминированным поражением (метастатическим поражением легких,

костными метастазами) либо химиочувствительным рецидивом заболевания. Следует подчеркнуть, что у большинства первичных пациентов выявлялось одновременно несколько факторов риска, например значительный объем первичного очага и метастатическое поражение легких. До этапа ауто-ТГСК большинство пациентов получили лечение, соответствующее схемам протоколов Euro-E.W.I.N.G. 99 и EWING 2008. При медиане срока наблюдения 60 мес показатели 5-летней ОВ и БСВ в исследованной когорте составили 40 и 37 % соответственно. При анализе результатов возникают определенные трудности. С одной стороны, достигнутые результаты лучше тех, что были получены в исторических когортах пациентов группы высокого риска [9]. С другой стороны, гетерогенность исследованной когорты (различные факторы риска, в том числе рецидив заболевания) и особенности набора пациентов обуславливают трудности при выборе адекватной группы сравнения. Данное нерандомизированное проспективное исследование в первую очередь отражает опыт трансплантационного центра. Соответственно, при формировании когорты осуществлялась как определенная положительная селекция пациентов (исключение пациентов, не дошедших до этапа консолидации), так и отрицательная селекция (изначальный отбор в группу ВДПХТ пациентов с большим числом факторов риска), что в значительной степени характерно даже для крупных нерандомизированных когорт [5].

В определенной степени возможно сравнение достигнутых результатов лечения с теми, что были

Таблица 4. Влияние различных факторов прогноза на общую и бессобытийную выживаемость пациентов с саркомой Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Table 4. Influence of different risk factors on overall and event-free survival in Ewing's sarcoma patients after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation

Фактор Factor	Общая выживаемость Overall survival			Бессобытийная выживаемость Event-free survival		
	HR	95 % ДИ	p	HR	95 % ДИ	p
Однофакторный анализ <i>Univariate analysis</i>						
Ответ на полихимиотерапию Therapy response	3,42	1,782–6,550	<0,01	3,68	1,987–6,831	<0,01
Число костных метастазов Number of bone metastases	2,41	1,603–3,609	<0,01	2,29	1,558–3,187	<0,01
Метастазы в кости Bone metastases	2,71	1,411–5,180	<0,01	2,91	1,578–5,369	<0,01
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	3,54	1,646–7,624	0,01	2,42	1,147–5,123	0,02
Объем первичного очага Primary tumor volume	2,58	1,074–6,206	0,03	2,40	1,061–5,418	0,03
Группа по критериям R. L adenstein Group according to R. L adenstein scale	2,29	1,487–3,533	<0,01	2,46	1,623–3,729	<0,01
Многофакторный анализ <i>Multivariate analysis</i>						
Ответ на полихимиотерапию Therapy response	2,34	1,707–3,145	0,01	2,20	1,346–3,255	<0,01
Число костных метастазов Number of bone metastases	2,16	1,004–3,507	0,05	—	—	—
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	—	—	—	5,01	1,420–17,701	0,01
Объем первичного очага Primary tumor volume	—	—	—	1,94	1,346–3,583	0,01
Группа по критериям R. L adenstein Group according to R. L adenstein scale	—	—	—	2,52	1,141–3,927	0,05

Примечание. HR — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

продемонстрированы в рамках протоколов Eugo-E.W.I.N. G. 99 и EWING 2008. В рамках протоколов было выполнено несколько рандомизаций, часть из которых направлена на оценку эффективности высокодозной консолидации в отдельных подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания [7, 8].

Первое из опубликованных исследований касается только пациентов с операбельной первичной опухолью и метастатическим поражением легких [8]. Сравнение эффективности и безопасности ВДПХТ (Bu-Mel) с поддерживающей терапией (VAI) и тотальным облучением легких в когорте из 287 пациентов показало, что 3- и 8-летняя ОВ для данных групп составляют 50,6 и 56,6 %, 43,1 и 52,9 % соответственно ($p = 0,16$). Таким образом, не было убедительно продемонстрировано

преимущества в эффективности для одного из подходов. Тем не менее ВДПХТ характеризуется менее благоприятным профилем токсичности и большим числом летальных исходов от осложнений терапии (4 случая смерти в группе ВДПХТ и ни одного в группе поддерживающей терапии). Данные результаты лучше, чем в описанной нами когорте, хотя их сложно сравнивать напрямую. Лишь у 12 из наших пациентов основным фактором риска было метастатическое поражение легких. В остальных случаях выявлялись дополнительные факторы риска (костные метастазы, неоперабельная опухоль осевой локализации, плохой морфологический ответ на терапию). Результаты у пациентов с множественными костными метастазами и/или поражением костного мозга первично-диссеминированными формами заболевания в значительной степени

соответствуют описанным в когорте Euro-E.W.I.N.G. 99 [5]: 5-летняя ОВ не превышает 8 %.

В рамках другого крупного исследования эффективность и безопасность ВДПХТ либо поддерживающей терапии (VAI) оценивались в группе из 240 пациентов с опухолью аксиальной локализации [7]. У большинства (78 %) больных отмечен недостаточный морфологический ответ на индукционную терапию. Восемилетняя БСВ и ОВ в группах ВДПХТ и поддерживающей терапии составили 60,7 и 47,1 % ($p = 0,026$), 64,5 и 55,6 % ($p = 0,028$) соответственно. От токсичности терапии умерли 2 пациента в группе ТГСК и 1 – в группе поддерживающей терапии. Несмотря на значимо большую токсичность в группе с интенсивной консолидацией, наблюдались выраженные различия в долгосрочной выживаемости, обусловленные в значительной степени меньшим числом рецидивов заболевания с поражением легких в группе ВДПХТ. В нашем исследовании 5-летняя БСВ и ОВ в подгруппе пациентов с локализованной неоперабельной опухолью составила 48 и 45 % соответственно. Эти результаты несколько хуже, чем в упомянутом исследовании, что, вероятно, связано с несколькими факторами. Можно предположить важную роль как отрицательной селекции пациентов, в том числе в отношении локальных факторов риска, так и различий в степени эффективности локального контроля заболевания. Как и в описанной J. Whelan и соавт. группе [7], в большинстве случаев не наблюдалось достаточного морфологического ответа со стороны первичного очага, что считается одним из основных предикторов вероятности возникновения локального рецидива [10] наряду с объемом первичной опухоли [11].

Остается во многом открытым вопрос, насколько полученные результаты исследований позволяют сформулировать показания к высокодозной консолидации у пациентов с СЮ. Несмотря на то что метод используется уже более 25 лет, а ауто-ТГСК при СЮ рассматривается Европейской и Американской ассоциациями трансплантации костного мозга как стандарт терапии [12, 13], точные показания к использованию метода пока не сформулированы. Согласно рекомендациям NCCN ВДПХТ с ауто-ТГСК не входит в стандарт терапии и может рассматриваться исключительно в рамках клинических исследований [6]. Более поздние рекомендации ESMO опираются на результаты рандомизированных исследований [7, 8] и учитывают возможность использования метода у пациентов с большим объемом первичного очага и/или плохим ответом на терапию [14]. Подход к лечению пациентов с СЮ группы высокого риска в России также определяется в значительной степени позицией отдельных онкологических центров, а опубликованные результаты получены в небольших ретроспективных и проспективных когортах [15, 16] и не могут служить основой для единых рекомендаций вследствие гетерогенности используемых критериев

стратификации и характеристик пациентов. Опубликованные данные и полученные нами результаты лечения в крупной когорте пациентов могут помочь хотя бы частично сформулировать показания для ауто-ТГСК у пациентов с СЮ.

Результаты рандомизированного исследования J.S. Whelan и соавт. [7] продемонстрировали статистически достоверные преимущества ВДПХТ в показателях ОВ и БСВ (в значительной степени за счет снижения числа системных рецидивов с поражением легких), соответствующие критериям Grade A по шкале ESMO-MCBS [17], что было в дальнейшем отражено в рекомендациях ESMO [14]. Высокодозная консолидация показана пациентам с опухолью большого объема или с плохим морфологическим ответом на индукционную терапию, что также подтверждается результатами, полученными в исследованной нами когорте. В рамках рандомизированного исследования не проводилось сравнения с сочетанием поддерживающей терапии и тотального облучения легких. Тем не менее с учетом того, что этот метод не ассоциирован с явными преимуществами по сравнению с ВДПХТ [8] и не обеспечивает дополнительного локального контроля, использование ВДПХТ более предпочтительно. Дополнительно можно улучшить результаты за счет более интенсивного локального контроля, в частности использования адекватной лучевой терапии, способной, по крайней мере, частично нивелировать отрицательные последствия неполного морфологического ответа на терапию [18]. Возможно расширение показаний к ВДПХТ у пациентов с неоперабельной первичной опухолью за счет использования метода у пациентов с паравerteбральной локализацией опухоли и дополнительным поражением легких. Эти пациенты не включались в исследование J.S. Whelan и соавт. в связи с риском кумулятивной токсичности, в первую очередь легочной, ВДПХТ по схеме Bu-Mel и лучевой терапии [19]. Вероятно, данный риск можно в значительной степени снизить при замене бусульфана на треосульфат, эффективность которого также предварительно продемонстрирована у пациентов с СЮ [20]. Несмотря на отсутствие преимущества в рамках рандомизированного исследования у пациентов с метастатическим поражением легких [8] ВДПХТ, в том числе на основе треосульфата, может быть ассоциирована с дополнительными преимуществами у пациентов с дополнительными факторами риска, в том числе единичными костными метастазами. Проведение ВДПХТ не исключает возможность тотального облучения легких. Это было продемонстрировано в рамках мультицентрового нерандомизированного исследования итало-скандинавской группы [21]. Долгосрочная БСВ в данной когорте была меньше, чем у пациентов протокола Euro-E.W.I.N.G. 99 [8], и составляла 43 %, что ближе к результатам нашего исследования для пациентов с похожим профилем факторов риска (очаги поражения костей у части

пациентов). Основным аргументом в пользу поддерживающей терапии и тотального облучения легких служит их меньшая токсичность, как острая, так и отдаленная, хотя оба подхода и характеризуются пульмотоксичностью, а также похожим спектром отдаленных последствий. В частности, оба метода отрицательно сказываются на мужской фертильности [22], но ВДПХТ приводит к значительно более тяжелым последствиям в отношении женской фертильности [23]. Наш опыт свидетельствует о том, что адекватная сопроводительная терапия в большинстве случаев позволяет компенсировать токсичность ВДПХТ.

Несмотря на то что первоначально данные о потенциальной эффективности ВДПХТ были получены в когортах пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания [5, 21], вопрос о целесообразности проведения ВДПХТ в этой группе пациентов остается открытым. Несмотря на возможность точной стратификации пациентов с первично-диссеминированным поражением с использованием шкалы R. Ladenstein и соавт. [5], что подтверждалось также полученными нами результатами, прогноз пациентов группы сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным. Возможно, удастся выработать общий подход к лечению этой группы пациентов после публикации результатов рандомизации в рамках протокола EWING 2008 (NCT00987636), сравнивающей эффективность ВДПХТ по схеме Treo-Mel с поддерживающей терапией в группе пациентов с метастатическим поражением костей. Существуют также данные, сви-

детельствующие об эффективности дозоинтенсивного подхода в отдельных когортах пациентов с рецидивом заболевания [24], но этим данным сложно найти убедительное подтверждение в рамках исследованной группы пациентов в связи с небольшим числом больных. В данных подгруппах пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом можно рассматривать дополнительные возможности повышения эффективности терапии в виде повышения интенсивности мер локального контроля [25] либо дополнительного использования аллогенной ТГСК с иммуноадоптивной терапией [26].

Заключение

В заключение можно сказать, что при доступности адекватных мер сопроводительной терапии ВДПХТ обладает приемлемой токсичностью. На основании существующих данных можно рекомендовать использование полихимиотерапии у пациентов с локальными факторами риска (осевая локализация и большой объем первичного очага, недостаточный морфологический ответ на терапию), в том числе у пациентов с дополнительными факторами риска (поражение легких, единичные костные метастазы). При возможности адекватного локального контроля у пациентов с поражением легких использование ВДПХТ нецелесообразно. Несмотря на сложившуюся практику применения метода у пациентов с множественным поражением костей и/или костного мозга, данных о его эффективности в этой подгруппе пока недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Delatte O., Zucman J., Plougastel B. et al. Gene fusions with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. *Nature* 1992;359(6391):162–5. DOI: 10.1038/359162a0.
2. Kim S.K., Park Y.K. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Hum Pathol* 2016;55:91–100. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.008.
3. Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U. et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):3036–46. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5256.
4. Karski E.E., McIlvaine E., Segal M.R. et al. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(1):47–53. DOI: 10.1002/pbc.25709.
5. Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C. et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
6. Biermann J.S., Chow W., Reed D.R. et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(2):155–67. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0017.
7. Whelan J., Le Deley M.S., Dirksen U. et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3110–9. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
8. Dirksen U., Brennan B., Le Deley M.C. et al. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in ewing sarcoma with pulmonary metastases: results of the european Ewing tumour working initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol* 2019; JCO1900915. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.19.00915.
9. Юхта Т.В., Пунанов Ю.А., Казанцев И.В. и др. Комбинированное лечение детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга (25-летний опыт). *Вопросы онкологии* 2015;61(2):233–8. [Iukhta T.V., Punanov Y.A., Kazantsev I.V. et al. Combined treatment of children and adolescents with Ewing sarcoma family tumors (25 year experience). *Voprosy onkologii = Oncology Questions* 2015;61(2):233–8. (In Russ.)].
10. Linn P.P., Jaffe N., Herzog C.E. et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer* 2007;109(3):603–11. DOI: 10.1002/cncr.22412.
11. Hanafy E., Al Jabri A., Gadelkarim G. et al. Tumor histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in childhood solid malignancies: is it still impressive? *J Investig Med* 2018;66(2):289–97. DOI: 10.1136/jim-2017-000531.
12. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell

- transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(10):1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
13. Majhail N.S., Farnia S.H., Carpenter P.A. et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1863–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.
 14. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv79–95. DOI: 10.1093/annonc/mdy310.
 15. Иванова Н.М., Алейникова О.В., Менкевич Г.Л. и др. Высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с саркомой Юинга из группы высокого риска. *Детская онкология* 2003;3:26–31. [Ivanova N.M., Aleinikova O.V., Mentkevich G.L. et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk Ewing sarcoma. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2003;3:26–31. (In Russ.)].
 16. Нисиченко О.А., Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В. и др. Лечение детей с опухолью саркомы Юинга костей таза: опыт Восточно-Европейской группы по изучению сарком. *Онкопедиатрия* 2015;2(3):313–4. [Nisichenko O.A., Dzampaev A.Z., Nisichenko D.V. et al. Treatment of children with Ewing sarcoma of pelvis. *East European Sarcoma Study Group experience. Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2015;2(3):313–14. (In Russ.)].
 17. Cherny N.L., Sullivan R., Dafni U. et al. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. *Ann Oncol* 2015;26(8):1547–73. DOI: 10.1093/annonc/mdv249.
 18. Schuck A., Ahrens S., Paulussen M. et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168–77. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03797-5.
 19. Bolling T., Dirksen U., Ranft A. et al. Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-ewing-99-trial: Review of GPOH data. *Stralenter Onkol* 2009;185(Suppl 2):21–2. DOI: 10.1007/s00066-009-1009-9.
 20. Juergens H., Ranft A., Paulssen M. et al. Treosulfan-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high-risk Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27(15_Suppl):10546. DOI: 10.1200/jco.2009.27.
 21. Luksch R., Tienghi A., Hall K.S. et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23(11):2970–6. DOI: 10.1093/annonc/mds117.
 22. Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C. et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18(2):e75–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8.
 23. Van Dorp W., Mulder R.L., Kremer L.C. et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3440–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3288.
 24. Rasper M., Jabar S., Ranft A. et al. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1382–6. DOI: 10.1002/pbc.25042.
 25. Burdach S., Thiel U., Schöninger M. et al. Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(3):483–9. DOI: 10.1038/bmt.2009.184.
 26. Thiel U., Wawer A., von Luettichau I. et al. Bone marrow involvement identifies a subgroup of advanced Ewing sarcoma patients with fatal outcome irrespective of therapy in contrast to curable patients with multiple bone metastases but unaffected marrow. *Oncotarget* 2016;7(43):70957–68. DOI: 10.18632/oncotarget.10938.

Вклад авторов

Т.В. Юхта: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;
И.В. Казанцев: ведение больных, участие в разработке дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи;
А.Г. Геворгян: ведение больных, участие в разработке дизайна статьи, научное редактирование статьи;
П.С. Толкунова, А.В. Козлов: ведение больных, научное редактирование статьи;
Д.А. Звягинцева, Т.В. Андреева: ведение больных, участие в сборе научного материала;
Б.И. Смирнов, С.А. Сафонова: научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.В. Морозова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;
Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев: участие в разработке дизайна статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.V. Yukhta: paper design development, patients' management, published data review, article writing;
I.V. Kazantsev: patients' management, paper design development, reviewing of publications of the article's theme, participation in article writing;
A.G. Gevorgyan: patients' management, paper design development, scientific editing of an article;
P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov: patients' management, scientific editing of an article;
D.A. Zvyagintseva, T.V. Andreeva: patients' management, data collection;
B.I. Smirnov, S.A. Safonova: scientific editing of an article, reviewing of publications of the article's theme;
E.V. Morozova: paper design development, scientific editing of an article;
Yu.A. Punafov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev: study design coordination, scientific editing of an article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.В. Юхта/T.V. Yukhta: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
И.В. Казанцев/I.V. Kazantsev: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
А.Г. Геворгян/A.G. Gevorgyan: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
П.С. Толкунова/P.S. Tolkunova: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

А.В. Козлов/A.V. Kozlov: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Д.А. Звягинцева/D.A. Zvyagintseva: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
Т.В. Андреева/T.V. Andreeva: <http://orcid.org/0000-0002-0048-6106>
Е.В. Морозова/E.V. Morozova: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
С.А. Сафонова/S.A. Safonova: <http://orcid.org/0000-0003-4536-1152>
Ю.А. Пунанов/Yu.A. Punanov: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
Л.С. Зубаровская/L.S. Zubarovskaya: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Б.В. Афанасьев/B.V. Afanasyev: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

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 или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients or their parents gave written informed consent to participate in the study.

Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы

Ю.В. Диникина^{1,2}, О.В. Шадривова³, М.Б. Белогурова^{1,2}, С.М. Игнатьева³, Т.С. Богомолова³, Н.Н. Климов³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 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»;

Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Представлен клинический случай инвазивного кандидоза, вызванного *Candida albicans*, у 13-летней пациентки с саркомой Юинга, получавшей интенсивную комбинированную химиотерапию согласно протоколу EWING 2008 и антифунгальную профилактику. Наиболее значимыми факторами риска были повторные эпизоды химиоиндуцированного агранулоцитоза, мультифокальная колонизация грибами рода *Candida*, длительное стояние центрального венозного катетера, комбинированная антибактериальная терапия (>10 дней), парентеральное питание. Несмотря на проводимую антифунгальную профилактику и последующую антимикотическую терапию, летальный исход ассоциирован с прогрессирующим течением инвазивного кандидоза. Мы проанализировали данные литературы по частоте инвазивного кандидоза у детей с саркомой Юинга и случаи «прорывного» инвазивного кандидоза при онкологических заболеваниях у детей.

Ключевые слова: дети, онкология, саркома Юинга, химиотерапия, кандидоз, инвазивный микоз, эхинокандины, антифунгальная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы. Онкогематология 2019;14(4):59–66.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66

Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review

Yu. V. Dinikina^{1,2}, O. V. Shadrivova³, M. B. Belogurova^{1,2}, S. M. Ignatyeva³, T. S. Bogomolova³, N. N. Klimko³

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

We presented clinical case of invasive candidiasis in 13 years old girl with Ewing's sarcoma during intensive treatment with combined chemotherapy according EWING 2008 protocol. The most significant risk factors were recurrent chemotherapy induced neutropenia gr IV, multifocal *Candida* colonization, prolonged central venous catheter use, combined antibiotic therapy in the previous >10 days, parenteral nutrition. In spite of provided prophylaxis and antifungal therapy patient died because of progression of invasive candidiasis. We analyzed literature data on frequency of invasive candidiasis in children with Ewing's sarcoma and cases of breakthrough candidiasis in pediatric malignancies.

Key words: children, oncology, Ewing's sarcoma, chemotherapy, candidiasis, invasive mycosis, echinocandins, antifungal therapy

For citation: Dinikina Yu. V., Shadrivova O. V., Belogurova M. B. et al. Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):59–66. (In Russ.).

Введение

За последние годы были интенсифицированы режимы противоопухолевой терапии и внедрены методы высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга солидных новообразований, в том числе опухолей центральной нервной

системы, саркомы костей и мягких тканей, нейробластомы, что позволило достичь значимого прогресса в результатах лечения данной когорты больных [1, 2]. Но повышение интенсивности противоопухолевой терапии может сопровождаться повышением инфекционно-опосредованной летальности [1, 2].

Случаи инвазивных микозов (ИМ) при терапии солидных опухолей у детей описываются как спорадические и, по данным зарубежных эпидемиологических исследований, в среднем составляют 4,6 (0,5–12) %, при этом частота инвазивного кандидоза (ИК) – 1,6 % [3, 4]. Основным фактором риска ИМ у пациентов с неонкогематологическими заболеваниями является постцитостатическая аплазия кроветворения, степень и длительность которой определяется объемом проводимой химиотерапии [5–7]. Следует подчеркнуть нередкую недооценку риска ИМ у пациентов с солидными опухолями, что влечет за собой позднюю диагностику, неверную трактовку результатов проведенного обследования и позднюю антифунгальную терапию, что ухудшает результаты лечения [5]. Летальность при ИК у иммуносупрессированных пациентов может достигать 60 % [8, 9]. Отсутствие своевременного контроля над грибковой инфекцией приводит к вынужденному увеличению межкурсовых интервалов и значительно повышает риски прогрессирования/рецидива онкологического заболевания [5]. Кроме этого, остается актуальной проблема «прорывных» ИМ, т. е. развившихся на фоне антифунгальной профилактики [10].

Материалы и методы

Постцитостатические осложнения химиотерапии оценивали согласно критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 (2017). Для постановки диагноза ИК использовали критерии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [11]. Лабораторная диагностика ИК включала микроскопию и посев биологических сред (кровь, моча, кал). Определение чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам осуществляли на основании стандарта EUCAST [12]. Проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, придаточных пазух, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Проанализировали данные научной литературы за 18-летний период с 1990 г. по декабрь 2018 г., посвященной случаям ИК у больных саркомой Юинга (СЮ), а также случаям «прорывного» ИК у детей с онкологическими заболеваниями.

Клинический случай

Пациентка, 13 лет, фоновое заболевание: СЮ с поражением тел Th6–Th8 позвонков с интратекральным распространением, T3NXM0.

Анамнез онкологического заболевания с момента появления первых симптомов составил 4 мес, при этом клиническая картина манифестировала с болевого синдрома в межлопаточной области. Неврологическая симптоматика прогрессировала появлением непроизвольного мочеиспускания, нижнего парапареза. По данным магнитно-резонансной томографии диагностировано новообразование тел Th6–Th8 позвонков с интратекральным

распространением, компрессионный перелом Th7. С учетом распространения опухоли была выполнена трепанобиопсия образования, по результатам гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований поставлен диагноз СЮ. При стадировании метастатического распространения опухоли не выявлено.

Пациентка была госпитализирована в отделение детской онкологии в тяжелом состоянии, обусловленном наличием неврологических осложнений основного заболевания (нижняя параплегия, нейрогенный мочевой пузырь), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, нутритивной недостаточности. Согласно рекомендациям протокола EWING 2008 инициирована индукционная комбинированная химиотерапия по схеме VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид). С учетом предстоящего объема терапии пациентке выполнена постановка периферически-имплантируемого центрального венозного катетера (ЦВК).

Осложнениями 1-го курса химиотерапии были постцитостатическая миелосупрессия IV степени, фебрильная нейтропения, гастроинтестинальные осложнения (стоматит, кандидозный эзофагит, нейтропенический энтероколит). Течение эзофагита сопровождалось выраженным болевым синдромом, что потребовало использования опиоидных анальгетиков. По результатам фиброгастроскопии диагностировали поражение слизистой оболочки пищевода от средней до нижней трети с наличием циркулярно расположенных сливных линейных эрозий, покрытых рыхлым «творожистым» налетом. При посевах со слизистой оболочки полости рта и пищевода выделили *Candida albicans*. При посевах биологического материала (кровь, кал, моча) возбудителей не выявили. На фоне комбинированной противомикробной терапии (меронем, амикацин, ванкомицин, флуконазол 6 мг/кг/сут внутривенно) и сопроводительного лечения (стимуляция лейкопоза, заместительные гемотрансфузии, инфузионная терапия, частичное парентеральное питание) достигнуто восстановление гемопоэза и разрешение инфекционных осложнений. Последующие 2 курса программной химиотерапии сопровождалось развитием постцитостатической аплазии кроветворения III–IV степени, фебрильной нейтропении IV степени, стоматита III–IV степени, нейтропенического энтероколита II–III степени (без верификации возбудителя), что потребовало возобновления комбинированной антимикробной терапии.

Средняя длительность нейтропении IV степени (абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) за период 3 курсов химиотерапии составила 9,6 дня.

В периоды постцитостатического агранулоцитоза пациентка получала противогрибковую профилактику флуконазолом (400 мг/сут перорально), начало приема — через 24 ч после завершения химиотерапии, окончание — за сутки до начала следующего курса противоопухолевой терапии (для снижения вероятности межлекарственных взаимодействий с винкристином).

В дни межкурсового интервала был проведен аферез периферических стволовых клеток (обсуждали проведение последующей ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток). По данным магнитно-резонансной томографии в динамике выявили значимый регресс опухоли, планировали продолжение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением.

После 4-го курса химиотерапии на 8-е сутки развилась постцитостатическая миелосупрессия IV степени с фебрильной нейтропенией и последующим развитием гастроинтестинальных осложнений (стоматит IV степени, эзофагит и энтероколит), вульвовагинита, цистита и перианального дерматита. При регулярных посевах биологического материала (кал, моча, перианальная область) выделили *Enterococcus faecium* с сохраненной чувствительностью *in vitro* к используемым антибиотикам. Эндоскопическое исследование в целях оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выполняли в связи с тяжестью состояния девочки, риском развития вероятных осложнений манипуляции. Пациентка получала массивную антибактериальную терапию с постепенной эскалацией дозы (меропенем, амикацин, линезолид, полимиксин В), в качестве сопроводительного лечения — заместительные гемотрансфузии, частичное парентеральное питание, стимуляцию лейкопоза. С учетом сохраняющейся фебрильной лихорадки на фоне противомикробной терапии широкого спектра действия для эмпирической антимикотической терапии был назначен микафунгин в дозе 3 мг/кг/сут. К 22-му дню курса химиотерапии отсутствовали признаки восстановления гемопоэза, что послужило показанием к проведению трансфузии периферических стволовых клеток ($6,8 \times 10^6$ /кг массы тела пациентки).

На фоне проводимого лечения по данным лабораторной диагностики отмечалась диссоциация маркеров системного воспаления, характеризующаяся прогрессирующим нарастанием уровня С-реактивного белка и стабильными показателями прокальцитонинового теста, сохранялась фебрильная лихорадка, признаков полиорганной недостаточности не было. По данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования диагностировать очаг инфекции не удалось. С учетом отсутствия положительной динамики на фоне широкого спектра проводимой антибактериальной и антимикотической терапии и отсутствия верификации возбудителя эмпирически был назначен липосомальный амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут. На 10-е сутки после проведения трансфузии периферических стволовых клеток отмечено восстановление лейкопоза с нормализацией абсолютного числа нейтрофилов. По данным микробиологического мониторинга (на фоне терапии микафунгином) при посеве крови из ЦВК и периферической вены получен рост *C. albicans*, из влагалища — *Candida krusei*. Пациентке была выполнена замена ЦВК. По результатам чувствительности к антимикробным препаратам с использованием метода

EUCAST диагностированы высокие значения минимальной подавляющей концентрации для флуконазола (256 мкг/мл), анидулафунгина (0,12 мкг/мл), микафунгина (0,06 мкг/л), что может свидетельствовать о сниженной чувствительности [12] к указанным препаратам. Минимальные подавляющие концентрации для амфотерицина В и вориконазола составили 0,5 и 0,25 мкг/мл соответственно.

Несмотря на проводимое лечение, восстановление абсолютного числа нейтрофилов, в течение 3 сут после эскалации антифунгальной терапии отмечалось стремительное ухудшение состояния пациентки с прогрессирующей полиорганной недостаточностью и летальным исходом. В связи с отказом родителей аутопсию не проводили.

Обсуждение

Злокачественные опухоли костей составляют 3–5 % всех онкологических заболеваний у детей в возрасте до 18 лет, при этом наиболее частыми являются остеосаркома (51 %) и СЮ (45,9 %) [13]. На сегодняшний день при СЮ показано комплексное лечение с включением неoadъювантной комбинированной химиотерапии, операции, адъювантной химиотерапии, использованием режимов ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга (опционально) и лучевой терапии, что позволяет достигать 5-летней общей выживаемости у 60–70 % пациентов с локализованными стадиями заболевания. Общая длительность 1-й линии терапии может варьировать от 8–9 мес до 1,5 лет в зависимости от стадии заболевания, переносимости и ответа на проводимое лечение [13, 14].

Ведущими осложнениями интенсификации режимов противоопухолевой терапии при СЮ являются нейтропения и ассоциированные с ней инфекционные заболевания, включая ИМ [14]. Согласно данным литературы медиана времени до развития ИМ составляет 6,2 (0,6–20) мес [14–16]. В исследовании V. Ridoла и соавт. имеются указания на более короткий период от начала противоопухолевой терапии до развития ИК, составляющий 2 мес [17].

К. Czyzewski и соавт. по результатам ретроспективного мультицентрового когортного исследования пациентов со злокачественными новообразованиями костей показали 7,15-кратное увеличение рисков инфекционных осложнений у детей с СЮ в сравнении с остеосаркомой преимущественно за счет бактериальных инфекций, при этом кумулятивная частота ИМ составила 7,1 % (77,8 % vs 22,2 % при СЮ и остеосаркоме соответственно) [14]. Случаи ИК составили 33,3 %, при этом все из них зарегистрированы в группе больных СЮ и были ассоциированы с *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr* и *Candida* spp. [14]. В ретроспективном многоцентровом австралийском исследовании ИК составил 43,1 % всех ИМ у детей за 10-летний период. В 12,5 % зарегистрированных

ИМ фоновыми заболеваниями были солидные опухоли, наиболее частыми — нейробластома (5,3 %), саркомы (2,5 %) и опухоли центральной нервной системы (1,5 %) [18].

Частота ИМ у пациентов со злокачественными новообразованиями костей (7,1 %) при использовании стандартных режимов химиотерапии ниже по сравнению с таковой в когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями (13–43 %), но значимо выше, чем у больных лимфомой Ходжкина (1,8 %). Следует подчеркнуть, что использование ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в терапии СЮ может повышать риск возникновения ИМ до 17,1 % [19].

При проведении поиска литературы выявили немногочисленные описания ИК у пациентов детского возраста с СЮ, получавших противоопухолевую терапию (табл. 1).

Следует отметить, что у пациентов с солидными опухолями, в том числе с СЮ, преобладающими патогенами ИК являются *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *C. krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* [15, 18, 20–22] и в ряде исследований подчеркивается доминирование видов не-*albicans* [18, 23]. В исследовании J.J. Hawkshead и соавт. показано повышение частоты *C. albicans*-ассоциированных случаев ИК у пациентов, получающих противоопухолевую терапию при ряде негематологических заболеваний (СЮ, злокачественные новообразования периферических нервов), однако риск диссеминации инфекции возрастал при инфицировании *C. tropicalis* и другими не-*albicans*-штаммами [24].

Основными факторами риска ИК у детей с солидными опухолями являются персистирующая глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ≤ 500 кл/мкл в течение ≥ 5 –10 дней), нарушение целостности слизистых оболочек, наличие ЦВК, предшествующая антибактериальная терапия широкого спектра действия, полное парентеральное питание ≥ 14 дней [17, 20, 25–28], а также колонизации слизистых оболочек грибами рода *Candida* [22].

По данным литературы, профилактическое использование антифунгальных препаратов приводит к снижению риска возникновения ИМ, особенно у пациентов с гемобластомами [5, 29, 30]. Согласно рекомендациям ESCMID у детей с онкологическими заболеваниями при низком риске вызванных плесневыми грибами ИМ возможно использование флуконазола (8–12 мг/кг/сут, А-I). Другими схемами антифунгальной терапии (А-I) являются применение вориконазола (≥ 2 лет) или микафунгина [31]. Тем не менее за последнее время отмечается снижение эффективности флуконазола у пациентов данной группы ввиду возрастающей резистентности *Candida* spp. [24, 27], что может быть показанием для применения микафунгина [31–33].

Согласно рекомендациям ESCMID препаратами выбора (А-I) для эмпирической антифунгальной терапии являются липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут), каспофунгин (нагрузочная доза — 70 мг/м²/сут, терапевтическая — 50 мг/м²/сут) или микафунгин (2–4 мг/кг/сут). Лечение кандидемии согласно рекомендациям ESCMID и IDSA у пациентов с нейтропенией включает использование

Таблица 1. Анализ данных литературы по случаям инвазивного кандидоза у детей с саркомой Юинга

Table 1. Reported data of invasive candidiasis in children with Ewing sarcoma

Автор Author	Возраст, лет/пол Age, years/gender	ВДХТ с аутоТКМ HDCT with autoBMT	Возбудитель Pathogen	Лечение Treatment	Исход Outcome
И. В. Маркова и соавт. [34] I. V. Markova et al. [34]	5/женский 5/female	Да Yes	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Е. Adamkiewicz-Drozynska и соавт. [5] E. Adamkiewicz-Drozynska et al. [5]	14/женский 14/female	Да Yes	<i>Candida glabrata</i>	Каспофунгин Позаконазол Амфотерицин В Caspofungin Posaconazole Amphotericin B	Смерть Death
S. Kim и соавт. [16] S. Kim et al. [16]	13/мужской 13/male	Нет No	<i>Candida tropicalis</i>	Итраконазол Itraconazole	Выздоровление Convalescence
М. D. Муро и соавт. [35] M. D. Muro et al. [35]	9/женский 9/female	Нет No	<i>Candida haemulonii</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Выздоровление Convalescence
Н. Yera и соавт. [15] H. Yera et al. [15]	16/женский 16/female	Да Yes	<i>C. tropicalis</i> <i>Candida krusei</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Нет данных No data

Примечание. ВДХТ — высокодозная химиотерапия; аутоТКМ — аутологичная трансплантация костного мозга.

Note. HDCT — high-dose chemotherapy; autoBMT — autologous bone marrow transplantation.

эхинокандинов (А-І) и липидной формы амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут, А-І) [31, 36]. У клинически стабильных пациентов при достижении эффекта в качестве деэскалации терапии возможно использование вориконазола или флуконазола (6 мг/кг/сут). Минимальная длительность терапии составляет 14 дней после достижения эрадикации *Candida* spp. из кровотока и разрешения нейтропении.

Актуальной проблемой являются «прорывные» ИМ у получающих системную антифунгальную терапию пациентов. Эксперты MSG-ERC и ЕСММ определили «прорывные» ИМ как любой случай ИМ, развившийся на фоне проводимой антифунгальной терапии, включая инфекции с устойчивым к используемым противогрибковым лекарственным средствам возбудителем. Время возникновения «прорывных» ИМ определено как появление первого относящегося к инфекции клинического и/или радиологического симптома и/или получение микологического подтверждения [10]. По данным М. Lai и соавт., медиана времени от начала противогрибковой терапии до дебюта «прорывного» ИК составляет 37 (3–114) дней [37]. Предрасполагающие факторы «прорывного» ИМ можно разделить на ятрогенные, относящиеся к пациенту и виду патогена [10].

В ряде публикаций представлены связанные с резистентными *Candida* spp. к азолам и эхинокандинам случаи «прорывного» ИК, возникших на фоне антифунгальной профилактики и эмпирической терапии [5, 28, 38, 39]. Согласно данным литературы частота резистентности *Candida* spp. к эхинокандинам варьирует от 0 до 2,8 % [40, 41], у *C. albicans* устойчивость выявляют очень редко [40].

Посвященные проблеме «прорывного» ИК у детей с онкологическими заболеваниями публикации немногочисленны [37–39, 42, 43], при этом следует отметить, что основной фоновой патологией были гемобластозы (табл. 2).

В исследовании А. Pasqualotto и соавт. частота «прорывного» ИК составляет 10,5 %, при этом большая часть эпизодов ассоциирована со штаммами *C. не-albicans*, а в первую очередь – с *C. parapsilosis* [43]. Авторы отмечают такие факторы риска, как мукозит, длительное использование антибиотиков широкого спектра действия, инвазивные медицинские манипуляции, при этом вклад ЦВК остается до конца не изученным [43]. В исследовании М. Lai и соавт. к независимым факторам риска ПК отнесены предшествующая терапия азолами, нейтропения и рецидивирующие эпизоды кандидемии [37].

Таблица 2. Публикации о случаях «прорывного» инвазивного кандидоза у детей с онкологическими заболеваниями

Table 2. Reported data of breakthrough invasive candidiasis in children with malignancies

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Фоновое заболевание Background disease	Возбудитель Pathogen	Лечение Treatment	Исход Outcome
Y. Chong и соавт. [39] Y. Chong et al. [39]	2	5 и 7 5 and 7	Лимфома Лейкоз Lymphoma Leukemia	<i>Candida tropicalis</i>	Микафунгин Вориконазол Micafungin Voriconazole	Смерть по причине основного заболевания Death due to primary disease
T. Funaki и соавт. [42] T. Funaki et al. [42]	2	11 и 15 11 and 15	Апластическая анемия Лейкоз Aplastic anemia Leukemia	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida</i> spp (без идентификации) (without identification)	Флуконазол Амфотерицин В Fluconazole Amphotericin B	Смерть Death
M. Lai и соавт. [37] M. Lai et al. [37]	11	Нет данных No data	Гематологические заболевания Солидные опухоли Hematological diseases Solid tumors	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
M. Nucci и соавт. [38] M. Nucci et al. [38]	4	16	Лимфома/лейкоз Lymphoma/leukemia	<i>Candida albicans</i> <i>C. parapsilosis</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Смерть – 2 Живы – 2 Death – 2 Alive – 2
A. Pasqualotto и соавт. [43] A. Pasqualotto et al. [43]	2	2 и 3 2 and 3	Герминогенно-клеточная опухоль Germ cell tumor	<i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Живы Alive

Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями сопряжен с высокой летальностью — до 54 % [9, 12, 14, 21, 24, 27, 44]. Ряд исследователей отмечают увеличение риска летального исхода в случае ИК, вызванных штаммами *C. albicans*, по сравнению с видами не-*albicans* [9, 21, 29, 45]. Противоположные данные продемонстрированы в работах других авторов, отмечающих агрессивное течение ИК, вызванного *Candida glabrata* и *C. tropicalis* [5, 24, 39]. Уровень летальности у пациентов с «прорывным» ИК составляет от 36,6 до 55,0 % [43, 46]. Обсуждается необходимость более агрессивного лечения «прорывного» ИК [37], однако контролируемых исследований пока не было проведено.

Заключение

Интенсификация режимов химиотерапии у пациентов с солидными опухолями приводит к возник-

новению факторов рисков развития ИК: агранулоцитозу, нарушению целостности слизистых оболочек, длительному применению ЦВК, повторной антибактериальной терапии, длительному парентеральному питанию.

Все пациенты с солидными опухолями в периоды длительного постцитостатического агранулоцитоза (>10 дней) нуждаются в проведении антифунгальной профилактики.

При высокой резистентности *Candida* spp. к флуконазолу у пациентов с нейтропенией в качестве первичной профилактики ИК целесообразно использование эхинокандинов.

При профилактическом применении антимикотиков следует учитывать риск развития «прорывного» ИК, что обусловлено появлением резистентных к азолам и эхинокандинам штаммов *Candida* spp.

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

1. Craft A.W. Childhood cancer – mainly curable so where next? Acta Paediatr 2000;89(4):386–92. DOI: 10.1080/080352500750028041.
2. 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.
3. Groll A., 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 pediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol 2014;15(8):e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
4. Zirkel J., Klinker H., Kuhn A. et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. Med Mycol 2012;50(1):50–5. DOI: 10.3109/13693786.2011.587211.
5. Adamkiewicz-Drozynska E., Bien E., Ploszynska A. Invasive fungal infection in a child with Ewing's sarcoma. Onco Rev 2017;1(25):A38–43. DOI: 10.5604/01.3001.0009.7393.
6. Диникина Ю.В., Шадринова 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. [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. (In Russ.)].
7. Choi Y.B., Yi E.S., Kang J.M. et al. Infectious complications during tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for children with high-risk or recurrent solid tumors. PLoS ONE 2016;11(9):e0162178. DOI: 10.1371/journal.pone.0162178.
8. Zaoutis T.E., Argon J., Chu J. et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005;41(9):1232–9. DOI: 10.1086/496922.
9. Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R. et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: Implications for prevention. Clin Infect Dis 2010;51(5):e38–45. DOI: 10.1086/655698.
10. Cornely O.A., Hoenigl M., Lass-Flörl C. et al. Defining breakthrough invasive fungal infection – position paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Mycoses 2019;62(9):716–29. DOI: 10.1111/myc.12960.
11. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. 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.
12. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018–03. 206 с. [Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations “Determination of microorganisms sensitivity to antimicrobial agents”, 2018–03 version. 206 p. (In Russ.)].
13. Kaatsh P., Strothotte J., Becker C. et al. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. Acta Oncol 2016;55(9–10):1145–51. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1195509.
14. Czyzewski K., Galazka P., Zalas-Wieczek P. et al. Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. Infect Drug Resist 2019;12:1471–80. DOI: 10.2147/IDR.S199657.
15. Yera H., Poulain D., Lefebvre A. et al. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. J Clin Pathol 2004;57(2):196–8. DOI: 10.1136/jcp.2003.9340.
16. Kim S.Y., Lim J.S., Kim D.H. et al. Candida tropicalis arthritis of the elbow

- in a patient with Ewing's sarcoma that successfully responded to itraconazole. Korean J Pediatr 2011;54(9):385–8. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.9.385.
17. Ridola V., Chachaty E., Raimondo G. et al. Candida infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. Pediatr Blood Cancer 2004;42(4):332–7. DOI: 10.1002/pbc.10452.
 18. Barlett A., Cann M., Yeoh D. 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.
 19. Styczynski J., Czyzewski K., Wysocki M. et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicenter nationwide study. Clin Microbiol Infect 2016;22(2):179.e1–10. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.017.
 20. El-Mahallawy H.A., Attia I., Ali-El-Din N.H. et al. A prospective study on fungal infection in children with cancer. J Med Microbiol 2002;51(7):601–5. DOI: 10.1099/0022-1317-51-7-601.
 21. Celebi S., Hacimustafaoglu M., Ozdemir O., Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. Mycoses 2008;51(3):248–57. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01464.x.
 22. Alberth M., Majoros L., Kovalecz G. et al. Significance of oral Candida infections in children with cancer. Pathol Oncol Res 2006;12(4):237–41. DOI: PAOR.2006.12.4.0237.
 23. Pana Z., 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.
 24. Hawkshead J.J. 3rd, Van Dyke R.B., Hassig S.E. et al. Species-based comparison of disease severity and risk factors for disseminated Candida infections in pediatric patients. Infect Drug Resist 2016;9:59–70. DOI: 10.2147/IDR.S102490.
 25. 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.
 26. Mullen C., Ei-Baki H., Samir H. et al. Non-*albicans* *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. Support Care Cancer 2003;11(5):321–5. DOI: 10.1007/s00520-003-0453-9.
 27. Doring M., Eikemeier M., Cabanillas Stanchi K. et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or intravenous voriconazole in pediatric patients with neutropenia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(6):1189–200. DOI: 10.1007/s10096-015-2340-y.
 28. Carr A., Berhe M., Colley P. Risk factors for Candidemia as Compared with patients with negative blood cultures placed on empiric micafungin. OFID, Poster abstracts 2017;4(1):S79.
 29. Hirano R., Sakamoto Y., Kitazawa J. et al. Epidemiology, practice patterns, and prognostic factors for candidemia; and characteristics of fourteen patients with breakthrough *Candida* bloodstream infections: a single tertiary hospital experience in Japan. Infect Drug Resist 2018;11:821–33. DOI: 10.2147/IDR.S156633.
 30. Robenshtok E., Gafter-Gvili A., Goldberg E. et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007;25(34):5471–89. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3851.
 31. Hope W., Castagnola E., Groll A. et al. ESCMMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):38–52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
 32. Pfeiffer C., Garcia-Effron G., Zaas A. et al. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. J Clin Microbiol 2010;48(7):2373–80. DOI: 10.1128/JCM.02390-09.
 33. Mehta P., Vinks A., Filipovich A. et al. Alternate-day micafungin antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:1458–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.002.
 34. Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О. и др. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(2):53–8. [Markova I.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O. and others. Invasive candidiasis/candidemia in children after hematopoietic stem cell transplantation. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics 2019;18(2):53–8. (In Russ.)].
 35. Muro M.D., Motta F., Burger M. et al. Echinocandin resistance in two *Candida haemulonii* isolates from pediatric patients. J Clin Mycol 2012;50(11):3783–5. DOI: 10.1128/JCM.01136-12.
 36. Pappas P., Kauffman C., Andes D. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4):e1–50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
 37. Lai M.Y., Hsu J.F., Chu S.M. et al. Breakthrough candidemia in children: clinical and microbiological characteristics, therapeutic strategies and impact on outcomes. Future Microbiol 2017;695–705. DOI: 10.2217/fmb-2016-0223.
 38. Nucci M., Colombo A.L., Spector N. Breakthrough candidemia in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1997;24:275–6.
 39. Chong Y., Shimoda S., Yakushiji H. et al. Fatal candidemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematological malignancies. J Infect Chemother 2012. DOI: 10.1007/s10156-012-0412-9.
 40. Park M., Park J., Song D. et al. First case of echinocandin-resistant *Candida albicans* in Korea. Ann Lab Med 2017;37(6):556–8. DOI: 10.3343/alm.2017.37.6.556.
 41. Fraser M., Borman A., Thorn R., Lawrence L. Resistance to echinocandin antifungal agents in the United Kingdom in clinical isolates of *Candida glabrata*: Fifteen years of interpretation and assessment. Medical Mycology 2019;0:1–8. DOI: 10.1093/mmy/myz053.
 42. Funaki T., Miyairi I. Breakthrough candidemia in children on micafungin. Pediatr Infect Dis J 2018;37(12):1258–60. DOI: 10.1097/INF.0000000000002020.
 43. Pasqualotto A.C., Nedel W.L., Machado T.S., Severo L.C. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidemia. J Infect 2006;52:216–22. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.04.020.
 44. Breda G., Tuon F., Meis J. et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: a 5-year retrospective study. Medical Mycology 2017;0:1–10. DOI: 10.1093/mmy/myx077.
 45. Weinberger M., Leibovici L., Perez S. et al. Characteristics of candidaemia with *Candida-albicans* compared with *nonalbicans* *Candida* species and predictors of mortality. J Hosp Infect 2005;61(2):146–54. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.02.009.
 46. Krcmery V., Laho L., Huttova M. et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. J Med Microbiol 2002;51:110–6. DOI: 10.1099/0022-1317-51-2-110.

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, описание клинического случая, написание текста рукописи;

О.В. Шадрикова: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова: получение данных для анализа;

Н.Н. Климко: 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, clinical case description, article writing;

O.V. Shadrivova: study design development, analysis of the obtained data, article writing;

M.B. Belogurova: scientific analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of an article;

S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova: obtaining data for analysis;

N.N. Klimko: study design development, analysis of the obtained data, scientific editing of an article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Диникина/Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

О.В. Шадрикова/O.V. Shadrivova: <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

М.Б. Белогурова/M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Н.Н. Климко/N.N. Klimko: <https://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 пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Генерализованное гранулематозное воспаление, вызванное *Candida lusitanae*, у пациента с миелофиброзом

Ю.С. Корнева^{1, 2}, О.В. Азовскова¹, О.А. Шистерова³

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27;

³ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 214000 Смоленск, ул. Жукова, 19

Контакты: Юлия Сергеевна Корнева ksu1546@yandex.ru

В настоящей статье описывается клинический случай, демонстрирующий сложности прижизненной и посмертной диагностики у пациента с первичным миелофиброзом, осложненным генерализованной грибковой инфекцией, вызванной редким возбудителем *Candida lusitanae*. Ведение таких пациентов в непрофильном стационаре при отсутствии результатов трепанобиопсии костного мозга и многообразии клинических ситуаций, при которых могут определяться такие проявления, как нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево без значительного уменьшения количества эритроцитов и тромбоцитов совместно с генерализованной лимфаденопатией и визуализацией вторичных очагов во внутренних органах, вызывает особое затруднение, становясь причиной неверной тактики лечения. Наслоение нескольких патологических процессов друг на друга (гранулематозное воспаление, очаги экстрамедуллярного кроветворения и обширные некротические изменения) затрудняет даже посмертную верификацию диагноза.

Ключевые слова: миелофиброз, генерализованный кандидоз, *Candida lusitanae*, лимфаденопатия, гранулематозное воспаление

Для цитирования: Корнева Ю.С., Азовскова О.В., Шистерова О.А. Генерализованное гранулематозное воспаление, вызванное *Candida lusitanae*, у пациента с миелофиброзом. Онкогематология 2019;14(4):67–72.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-67-72

Generalized granulomatous inflammation caused by *Candida lusitanae* in a patient with myelofibrosis

Yu.S. Korneva^{1, 2}, O.V. Azovskova¹, O.A. Shisterova³

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia;

³Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary; 19 Zhukova St., Smolensk 214000, Russia

This article describes a clinical case demonstrating the difficulties of lifetime and post-mortem diagnosis in a patient with primary myelofibrosis complicated by a generalized fungal infection caused by a rare pathogen such as *Candida lusitanae*. Management of such patients in non-specialized department with absence of bone marrow trepanobiopsy results associated with the variety of clinical situations in which such manifestations as neutrophilic leukocytosis with left shift without significant changes in the number of erythrocytes and platelets simultaneously with lymphadenopathy and visualizations of secondary foci in internal organs leads to wrong treatment management. And superposition of several pathological processes (granulomatous inflammation, foci of extramedullary hemopoiesis and extensive necrotic changes) causes difficulties even for post-mortem verification of the diagnosis, that demonstrate the interest of this clinical case.

Key words: myelofibrosis, generalized candidiasis, *Candida lusitanae*, lymphadenopathy, granulomatous inflammation

For citation: Korneva Yu.S., Azovskova O.V., Shisterova O.A. Generalized granulomatous inflammation caused by *Candida lusitanae* in a patient with myelofibrosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):67–72. (In Russ.).

Введение

Генерализованная инфекция является частым спутником онкологической патологии, особенно на ее поздних стадиях. Однако с клинической точки зрения определенные трудности могут возникнуть в ситуации, когда необходимо провести дифференциальную диагностику лимфаденопатии как проявления инфекционного процесса или метастазирования злокачественного новообразования. Особые сложности в таких случаях вызывают пациенты с гемобластомами,

оказавшиеся в неспециализированном стационаре, у которых лимфаденопатия может быть связана как с диссеминацией опухолевых клеток в лимфатические узлы, так и с присоединением вторичной инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии.

Лейкоцитоз со сдвигом влево, характерный для миелопролиферативных заболеваний, также может наблюдаться при обоих патологических состояниях. Если клиницист не знает о поражении костного мозга в качестве первопричины, диагностический поиск

становится еще более запутанным, особенно когда оба процесса наслаиваются друг на друга. Первичный миелофиброз является с этой точки зрения особенно коварным миелопролиферативным заболеванием. При наличии выраженного лейкоцитоза со сдвигом влево в периферической крови отсутствуют опухолевые клетки, а также проявления синдрома угнетения костного мозга, которые компенсируются за счет формирования очагов экстрамедуллярного кроветворения, что уводит клинициста от мысли о миелопролиферативном заболевании ввиду отсутствия тромбоцитопении и анемии. Также при применении дополнительных методов визуализации очаги экстрамедуллярного кроветворения имитируют метастатическое поражение внутренних органов и лимфатических узлов. Это делает затруднительной даже посмертную диагностику, как макро-, так и микроскопическую, что определяет клинический интерес таких случаев.

Клинический случай

Больной Х., 65 лет, был доставлен в Клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Смоленска, где находился на лечении в течение 68 дней. Госпитализирован в ноябре 2018 г. в терапевтическое отделение. Пациент поступил с жалобами на общую слабость, незначительные периферические отеки, лихорадку на протяжении более 2 нед с повышением температуры тела до 38–39 °С, сухой кашель, снижение массы тела в течение последнего месяца, отеки нижних конечностей.

На догоспитальном этапе проводили рентгенографию органов грудной полости (без инфильтративных теней), фиброгастродуоденоскопию, ректороманоскопию (без патологии), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек (выраженная спленомегалия). В общем анализе крови (ОАК) — гипохромная анемия легкой степени тяжести (концентрации эритроцитов $4,58 \times 10^{12}$, гемоглобина 100 г/л, цветовой показатель 0,65), лейкоцитоз ($25,3 \times 10^9$). Была назначена антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота в дозе 1000 мг), без эффекта.

В анамнезе язва желудка, перенесенный гепатит А, хронический простатит, острый правосторонний эпидимит, фуникулит, эпикондилит правого локтевого сустава, гнойный дакриоцистит (отделяемое из слезного мешка исследовалось на наличие клещей *Demodex*, результат положительный).

С апреля 2016 г. беспокоят сухой кашель, першение в зеве. С августа 2018 г. к сухому кашлю присоединились повышение температуры тела, потливость. Пациент был консультирован инфекционистом, выставлен диагноз: острое респираторное заболевание; фарингит; хронический бронхит, обострение. Больной лечился азитромицином без положительной динамики; заподозрен фарингомикоз (бактериологический посев материала из зева на грибы показал наличие дрожжеподобных грибов). Направлен поликлиникой на госпитализацию с диагнозом: лихорадка неясного генеза.

При поступлении общее состояние ближе к среднетяжелому. Кожные покровы бледные. Наблюдаются умеренные отеки голеней. Пальпируются паховые лимфатические узлы в виде цепочек диаметром 1,0–1,5 см, подмышечный лимфатический узел слева, плотный, диаметром ~3,5 см, увеличенная печень, значительно увеличенная селезенка. Заключение по данным рентгенограммы органов грудной клетки при поступлении: при наличии клинической картины не исключается правосторонняя пневмония. При УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия. В ОАК — лейкоцитоз, гипохромная анемия (концентрации эритроцитов $4,3 \times 10^{12}$, гемоглобина 97 г/л, цветовой показатель 0,73). По данным эхокардиографии обнаружены вегетации (?) на трикуспидальном клапане и передней створке митрального клапана. В связи с этим больной был переведен в кардиологическое отделение с предварительным диагнозом: инфекционный эндокардит.

Во время госпитализации проводилась дифференциальная диагностика между сепсисом, метастатическим поражением из злокачественного новообразования неустановленной локализации и лимфопролиферативным заболеванием. Проведены следующие обследования: ОАК (выявлены выраженный нарастающий лейкоцитоз до 48×10^9 , гипохромная анемия легкой степени); общий анализ мочи; биохимический анализ крови (при поступлении С-реактивный белок +++++, уровни лактатдегидрогеназы 798 ед/л, общего белка 48 г/л). Затем в динамике отмечены следующие изменения: нарастают гипопропротеинемия до 44 г/л, уровень мочевины (21,45 мкмоль/л), мочевой кислоты (476,36 мкмоль/л), креатинина (191 мкмоль/л), снижаются уровни холестерина с нормальных показателей до 2,0 ммоль/л, лактатдегидрогеназы до нормальных значений (через 1 мес после пребывания в стационаре), сывороточного железа (6,46 мкмоль/л). Уровень простатического специфического антигена в норме. В коагулограмме явления гипокоагуляции.

В НИИ антимикробной химиотерапии 11.11.2018 выполнено микробиологическое исследование крови: рост аэробных или анаэробных микроорганизмов не обнаружен. Проведено УЗИ предстательной железы: увеличение размера предстательной железы I степени. По данным повторной эхокардиографии через 1 мес данных о наличии вегетации не получено. При неоднократно выполненной спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки очагово-фокусной диссеминации в легких гематогенного генеза (метастазы?), не исключается наличие периферического рака в наибольшем из фокусов.

Проведены магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием: выявлены структурные изменения печени (гиповаскулярные) и селезенки (гипо- и гипervasкулярные); гепатоспленомегалия, асцит, двусторонний плевральный выпот, лимфаденопатия. Выполнена подмышечная лимфаденэктомия слева с гистологическим исследованием. Гистологическое

закключение: неспецифический гнойный лимфаденит, некрозы тканей. Миелограмма стеральной пункции от 09.11.2018: количество кариоцитов в пунктате резко увеличено; раздраженный гранулоцитарный росток; увеличено количество миелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов; эритропоэз нормобластический, угнетен; количество эритробластов 5:100, количество мегакариоцитов достаточное. От проведения колоноскопии, лапароскопии и фибробронхоскопии пациент отказался. Больной был неоднократно консультирован онкологом, фтизиатром, гематологом.

Проводилась симптоматическая и патогенетическая медикаментозная терапия антибиотиками (амикацин, ванкомицин, имипенем + [циластатин], линезолид, цефоперазон + [сульбактам]), антисептиками (ко-тримоксазол), бронходилататорами, плазмозаместителями, витаминотерапия, лечение сердечной недостаточности (бета-адреноблокаторы, диуретики).

Несмотря на проводимую терапию, самочувствие и состояние пациента прогрессивно ухудшались: нарастали отеки, слабость, одышка (однако лихорадка исчезла), лейкоцитоз со сдвигом влево, уровни мочевины, креатинина, гипопроотеинемия. В связи с тяжестью состояния 16.11.2018 больной был переведен в анестезиолого-реанимационное отделение. Выполнена трепанобиопсия костного мозга (15.11.2018), результат ее не был известен, когда 18.11.2018 в 06.30 была констатирована смерть пациента.

Основной диагноз: вторичные изменения в легких, печени и селезенки из неустановленного очага. Осложнения: тромбоз эмболический синдром; лейкомоидная реакция по миелоидному типу; анемия легкой степени; полиорганная недостаточность. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз).

На аутопсии и при последующем гистологическом исследовании были обнаружены следующие изменения. Парааортальные лимфатические узлы формируют единый конгломерат размером 17,0 × 6,0 × 3,0 см, окружающий поясничный отдел позвоночного столба на уровне L1–L5, сдавливающий аорту и нижнюю полую вену и плотно сращенный с передней продольной связкой позвоночного столба. На разрезе данного конгломерата определяются узловатые дольчатые структуры диаметром 1,0 × 2,5 см серо-желтого цвета, окруженные разрастаниями гладкой гиалиноподобной ткани серого цвета, сдавливающей сосуды почек и печени. В брыжейке определяются множественные серо-желтые лимфатические узлы плотноватой консистенции диаметром по 0,5–0,7 см, в малом тазу — пакеты лимфатических узлов серо-желтого цвета, подвижных, плотноэластической консистенции, диаметром 1,0 × 2,0 см, сдавливающих сосудисто-нервный пучок. В подмышечных ямках, паху и подколенных областях пальпируются подвижные плотноэластические лимфатические узлы диаметром 0,5–1,0 см. По данным гистологического исследования выявлено резкое нарушение структуры лимфатических узлов с массивным фиброзом, очагами экстрамедуллярного

кроветворения, некрозами и гранулематозным воспалением в виде эпителиоидноклеточных неказефицирующих гранул. В легких пальпируются множественные плотные очаги размером от милиарных до 1,5 см в диаметре, милиарные очаги визуальны не определяются, более крупные на разрезе имеют вид рыхлых серо-коричневых масс. Субкапсулярно в IV сегменте печени определяется участок ткани неправильной формы плотной консистенции диаметром около 1,5 см, на разрезе в ней определяются множественные аналогичные очаги диаметром от 0,3 до 1,0 см. Селезенка резко увеличена в размере (18,0 × 10,0 × 4,5 см), капсула напряжена, белесоватая, на разрезе пестрая (на темно-вишневом фоне темно-красные очаги), консистенция ее выражено дряблая. При микроскопическом исследовании селезенки и вышеописанных очагов в печени и легких также определяются очаги экстрамедуллярного кроветворения и хроническое продуктивное воспаление с формированием эпителиоидноклеточных неказефицирующих гранул на различных стадиях (рис. 1, 2) их организации (некоторые гранулемы полностью склерозированы). По данным гистологического исследования костного мозга с проведением иммуногистохимии выявлены морфологические признаки миелофиброза (определяется положительная экспрессия CD15+, миелопероксидазы, CD34+ в большом количестве), поражение парааортальных лимфатических узлов и наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения, который является патогномоничным признаком миелофиброза. По результатам цитологического исследования внутренних органов и лимфатических узлов обнаружены грибы рода *Candida* (рис. 3), а бактериологическое исследование определило вид данного возбудителя как *Candida lusitanae* (рис. 4), наиболее часто являющийся этиологическим фактором диссеминированных кандидозов. Это свидетельствует о генерализованной грибковой инфекции как осложнении вторичного иммунодефицита, которая внесла свой вклад в патоморфоз основного заболевания за счет формирования реакции в виде гранулематозного воспаления с последующими выраженными некротическими изменениями, из-за которых биопсия лимфатического узла оказалась неинформативной. Полиорганная недостаточность и системная оппортунистическая грибковая инфекция стали причиной смерти пациента.

Обсуждение

Согласно данным литературы прогноз при грибковом сепсисе менее благоприятный по сравнению с бактериальным [1], и летальный исход наступает в 25 % случаев [2, 3]. Лимфаденопатия при грибковой инфекции не отличается от таковой при бактериальной или вирусной при физикальном исследовании [4]. Возбудитель *C. lusitanae* был впервые выделен в самостоятельный вид в 1979 г. от пациента с острым миелобластным лейкозом [5] и представляет особый интерес ввиду резистентности к амфотерицину В [6]. Несмотря на редкую встречаемость [7], данный микроорганизм способен вызывать фунгемии

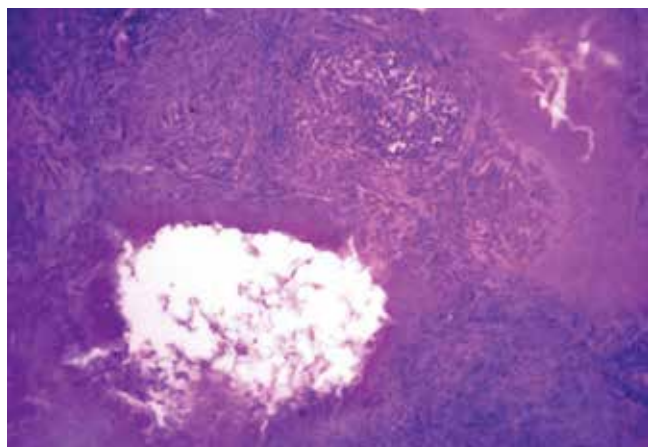


Рис. 1. Эпителиоидноклеточные гранулемы, обширные очаги некрозов и нитевидные структуры в центре очагов деструкции (дистрофически измененный псевдомицелий) в легком. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 1. Epithelioid cell granulomas, extensive necrosis and filiform structures in the center of destruction foci (dystrophically modified pseudomycelia) in the lung. Hematoxylin and eosin stain, × 100

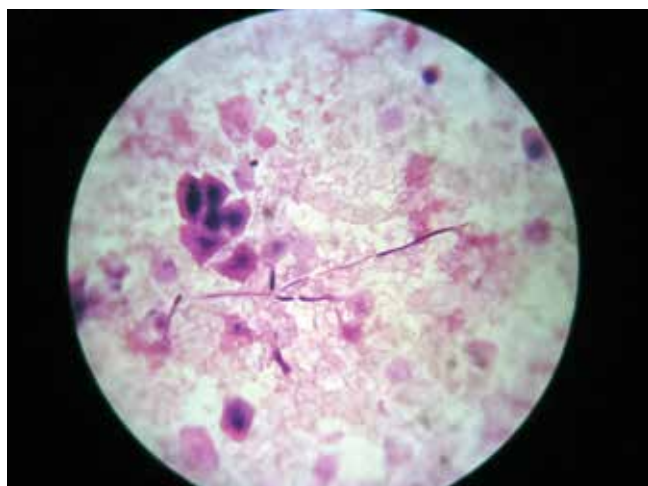


Рис. 3. Морфотипы дрожжеподобного гриба *Candida lusitanae* в мазках-отпечатках из аутопсийного материала (ткань парааортального лимфатического узла и ткань селезенки). Окраска по Граму, × 100

Fig. 3. Morphotypes of the yeast-like fungus *Candida lusitanae* in smears from autopsy material (para-aortic lymph node and spleen). Gram stain, × 100

с переходом в грибковый сепсис [8], особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями [3], в частности с гемобластозами [2, 8], а также у пациентов с нейтропениями. Факторами риска инфицирования и колонизации *C. lusitanae* считают длительный прием антибиотиков широкого спектра, глюкокортикостероидов или цитостатиков, а также длительное пребывание в стационаре [9]. Таким образом, данный пациент имел практически все факторы риска развития данной оппортунистической инфекции.

Результаты проведенных исследований показывают, что *C. lusitanae* бывает приобретенной внутрибольнично в исключительно редких случаях, чаще это эндогенная флора пациента, локализуемая

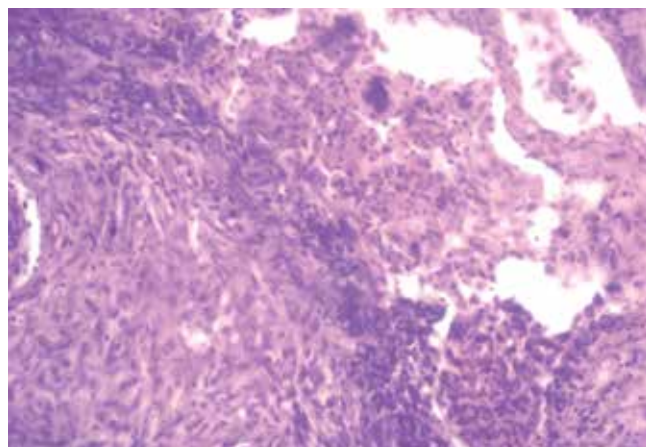


Рис. 2. Очаг экстрамедуллярного кроветворения (мегакариоцит в центре поля зрения) рядом с эпителиоидноклеточной гранулемой в легком. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Fig. 2. The focus of extramedullary hematopoiesis (megakaryocyte in the center of vision field) near the epithelioid cell granuloma in the lung. Hematoxylin and eosin stain, × 400



Рис. 4. Культура *Candida lusitanae*, выделенная из аутопсийного материала (парааортальные лимфатические узлы, легкие, печень) на среде Сабуро

Fig. 4. *Candida lusitanae* culture isolated from autopsy material (para-aortic lymph nodes, lungs, liver) on Saburo medium

в ротовой полости и других отделах желудочно-кишечного тракта, а также в дыхательных и мочевыводящих путях, на коже [10]. Внутрибольничное распространение данного агента может происходить, вероятно, контактным путем через руки медицинского персонала, ухаживающего за больным [9]. При кандидозе ротовой полости *C. lusitanae* выявляется всего в 2 % случаев [11], описаны случаи дакриоцистита, вызванного данным возбудителем [12], при этом в представленном клиническом случае у пациента в анамнезе были проявления обоих заболеваний.

В литературе описаны случаи лимфаденитов кандидозной этиологии, поражающих лимфатические узлы шеи с распространением инфекции из ротовой

полости у пациентов с острым миелобластным лейкозом, получавших цитостатическую терапию и антибиотиков широкого спектра, при этом при компьютерной томографии также обнаружены множественные отсевы грибов в других органах, как это было в нашем случае. Однако морфологически вокруг кандид описывается гнойное, а не гранулематозное воспаление [4, 13]. Авторы обращают внимание, что поражение внутренних органов возможно даже без фунгемии [14], что также было особенностью описанного клинического случая.

С точки зрения посмертной диагностики данный случай также оказался затруднительным ввиду наложения нескольких патологических процессов (очаги экстрамедуллярного кроветворения во внутренних органах и лимфатических узлах наряду с гранулематозным воспалением и обширными некрозами резко затруднили интерпретацию гистологической картины) без результатов дополнительных методов исследования (бактериологическое исследование и иммуногистохимическое исследование костного мозга), которые были получены с отсрочкой по объективным причинам. Даже когда *C. lusitaniae* была определена в качестве возбудителя генерализованной инфекции, диагностический поиск других причин системного гранулематоза

был продолжен, поскольку в первую очередь при кандидозной инфекции патоморфолог ожидает увидеть реакцию по типу гнойного воспаления [13] и не настолько выраженную лимфаденопатию со специфическими гиалиноподобными изменениями структуры лимфатических узлов (видимо, за счет склеротических изменений), более характерных для неопластического процесса. Формирование гранул при кандидозе считается хорошим прогностическим фактором, поскольку предотвращается диссеминация грибов, что очень сильно зависит от реактивности и особенностей иммунитета инфицированного [13, 15].

Заключение

Представленный клинический случай после сведения результатов всех имеющихся прижизненных и посмертных методов исследования воедино кажется довольно очевидным и простым. Однако без специализированного гематологического отделения он оказался крайне затруднительным. Более того, назначение антибиотиков широкого спектра в отсутствие бактериальной инфекции способствовало активации и, возможно, даже диссеминации грибковой инфекции, что привело к смерти пациента, несмотря на все старания врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li D., Xia R., Zhang Q. et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):536. DOI: 10.1186/s12879-017-2636-x.
- Minari A., Hachem R., Raad I. *Candida lusitaniae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):186–90. DOI: 10.1086/318473.
- Stojanovic P., Stojanovic N., Stojanovic-Radic Z. et al. Surveillance and characterization of *Candida* bloodstream infections in a Serbian tertiary care hospital. *J Infect Dev Ctries* 2016;10(6):643–56. DOI: 10.3855/jidc.7970.
- Shenep J.L., Kalwinsky D.K., Feldman S., Pearson T.A. Mycotic cervical lymphadenitis following oral mucositis in children with leukemia. *J Pediatr* 1985;106(2):243–6. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80295-x.
- Holzschu D.L., Presley H.L., Miranda M., Phaff H.J. Identification of *Candida lusitaniae* as an opportunistic yeast in humans. *J Clin Microbiol* 1979;10(2):202–5.
- Atkinson B.J., Lewis R.E., Kontoyianis D.P. *Candida lusitaniae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Med Mycol* 2008;46(6):541–6. DOI: 10.1080/13693780801968571.
- Khan Z., Ahmad S., Al-Sweih N. et al. *Candida lusitaniae* in Kuwait: Prevalence, antifungal susceptibility and role in neonatal fungemia. *PLoS One* 2019;14(3):e0213532. DOI: 10.1371/journal.pone.0213532. eCollection 2019.
- Wawrysiuk S., Rechberger T., Futyma K., Miotla P. *Candida lusitaniae* – a case report of an intraperitoneal infection. *Prz Menopauzalny* 2018;17(2):94–6. DOI: 10.5114/pm.2018.77310.
- Sanchez V., Vazquez J.A., Barth-Jones D. et al. Epidemiology of nosocomial acquisition of *Candida lusitaniae*. *J Clin Microbiol* 1992;30(11):3005–08.
- Sarma P.S., Durairaj P., Padhye A.A. *Candida lusitaniae* causing fatal meningitis. *Postgrad Med J* 1993;69(817):878–80.
- Muadcheingka T., Tantivitayakul P. Distribution of *Candida Albicans* and non-*albicans Candida species* in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 2015;60(6):894–901. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.002.
- Pastor-Pascual F., España-Gregori E., Aviñó-Martínez J., Gallego-Pinazo R. Dacryocystitis caused by *Candida lusitaniae*. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(6):365–7.
- Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб.: СПбМАПО, 2005. 432 с. [Hmel'nickiy O.K., Hmelynickaya N.M. Pathomorphology of human mycosis. Saint Petersburg: Izdatelskiy dom SPb-MAPO, 2005. 432 p. (In Russ.).]
- Alsani M.M., Issa N.C., Hammond S.P. et al. *Candida Albicans* cervical lymphadenitis in patients who have acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):375–7. DOI: 10.1016/j.clml.2011.06.002.
- Aucouturier B.M., Albassier M., Rueda N.A., Le Pape P. Specific human and *Candida cellular* interactions lead to controlled or persistent infection outcomes during granuloma-like formation. *Infect Immun* 2016;85(1):e00807–16. DOI: 10.1128/IAI.00807-16.

Вклад авторов

Ю.С. Корнева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

О.В. Азовскова, О.А. Шистерова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.S. Korneva: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications on the article's topic;

O.V. Azovskova, O.A. Shisterova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

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.

Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев

С.Б. Фитилёв^{1,2}, А.В. Возжаев¹, И.И. Шкробнева^{1,2}, Д.А. Кудлай³, Е.В. Гапченко³, О.А. Маркова³,
А.Ю. Борозинцев³, А.А. Казаров⁴, М.С. Пантюшенко⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 117556 Москва, ул. Фруктовая, 12;

³АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

⁴ООО «МБЦ «Генериум»; Россия, 601125 Владимирская обл., Вольгинский, ул. Владимирская, 14

Контакты: Александр Владимирович Возжаев alex.vozzhaev@gmail.com

Введение. В настоящее время основным методом лечения болезни Гоше является заместительная ферментная терапия. Рекомбинантная глюкоцереброзидаза (имиглюцераза) — первый биотехнологический лекарственный препарат заместительной ферментной терапии с доказанной клинической эффективностью и безопасностью для лечения пациентов различного возраста с болезнью Гоше 1-го и 3-го типов, используемый в клинической практике с 1994 г. В России в рамках Стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2020» был разработан препарат Глуразим® — первый биоаналог препарата Церезим® (имиглюцераза). Полученные результаты доклинических исследований стали основанием для проведения рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы.

Цель исследования — оценка краткосрочной безопасности и фармакокинетических параметров препарата Глуразим® в сравнении с референтным препаратом Церезим® после однократного внутривенного введения здоровым добровольцам.

Материалы и методы. В клиническое исследование, состоявшее из 3 этапов, были включены 23 здоровых добровольца в возрасте 18–45 лет. Исследование в ходе 1-го и 2-го этапов было открытым, рандомизированным, сравнительным, перекрестным. На 1-м этапе добровольцам 1-й группы вводили препарат Глуразим®, 2-й группы — препарат Церезим® в дозах 30 Ед/кг однократно. На 2-м этапе 1-й группе вводили препарат Церезим®, 2-й группе — препарат Глуразим® в дозах 30 Ед/кг однократно. После окончания 1-го и 2-го этапов был проведен 3-й этап для 3-й группы (n = 5) с введением исследуемого препарата в дозе 60 Ед/кг однократно.

Результаты. Для всех изучаемых фармакокинетических параметров после введения исследуемого и референтного препаратов в дозах 30 Ед/кг 90 % доверительный интервал находился в диапазоне от 80 до 125 %, что свидетельствовало о фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов. Всего было зарегистрировано 6 нежелательных явлений легкой и средней степеней тяжести. Из них 4 нежелательных явления отмечались после введения исследуемого препарата и не были связаны с его введением. Сравнительный анализ параметров оценки безопасности в данном исследовании (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования здоровых добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов, электрокардиографии) не выявил межгрупповых различий.

Заключение. Установлена фармакокинетическая эквивалентность препарата Глуразим® и референтного препарата в дозе 30 Ед/кг. Выявлена нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы исследуемого препарата. Показаны безопасность и отсутствие нежелательных реакций после однократного введения исследуемого препарата.

Ключевые слова: заместительная ферментная терапия, имиглюцераза, Глуразим®, безопасность, фармакокинетика, здоровые добровольцы

Для цитирования: Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология 2019;14(4):73–83.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83

Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers

S.B. Fitilev^{1,2}, A.V. Vozzhaev¹, I.I. Shkrebnova^{1,2}, D.A. Kudlay³, E.V. Gapchenko³, O.A. Markova³,
A.Yu. Borozinets³, A.A. Kazarov⁴, M.S. Pantyushenko⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

²City Polyclinic No. 2 of the Moscow Department of Health; 12 Fruktovalaya St., Moscow 117556 Russia;

³JSC GENERIUM; 10 Testovskaya St., Moscow 123112, Russia;

⁴International Biotechnological Center "Generium"; 14 Vladimirskaia St., Volginsky, Vladimir Region 601125, Russia

Background. Currently, the main treatment for Gaucher disease is enzyme replacement therapy. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) is the first biotechnological drug for enzyme replacement therapy with proven clinical efficacy and safety for the treatment of patients of different ages with Gaucher disease type 1 and type 3, used in clinical practice since 1994. In Russia, within the framework of the "Pharma 2020" pharmaceutical industry development strategy, the first biosimilar of imiglucerase, the drug Glurazyme®, was developed. The obtained results of preclinical studies became the basis for a phase I randomized comparative crossover clinical trial.

The **objective of the study** was to assess the short-term safety and pharmacokinetic parameters of Glurazyme® in comparison with the Cerezyme® after a single intravenous administration to healthy volunteers.

Materials and methods. 23 healthy volunteers aged 18–45 years were included in a 3-stage clinical trial. The study during the 1st and 2nd stages was open, randomized, comparative, crossover. At the 1st stage, volunteers from the 1st group received the Glurazyme®, from the 2nd group – the Cerezyme® once in doses of 30 U/kg. At the 2nd stage, Cerezyme® was administered to the 1st group, Glurazyme® – to the 2nd group once at doses of 30 U/kg. After the end of the 1st and 2nd stages, the 3rd stage was carried out for the 3rd group (n = 5) with the administration of the test drug once at a dose of 60 U/kg.

Results. For all studied pharmacokinetic parameters, after administration of the test and reference drugs in doses of 30 U/kg, 90 % confidence interval was in the range from 80 to 125 %, which indicates the pharmacokinetic compared drugs equivalence. A total of 6 adverse events of mild and moderate severity were recorded. Of these, 4 adverse events were noted after administration of the study drug and were not associated with its administration. A comparative analysis of safety assessment parameters in this study (frequency and severity of adverse events, physical examination of healthy volunteers with an assessment of vital signs, laboratory tests, electrocardiography) did not reveal intergroup differences.

Conclusion. The pharmacokinetic equivalence of the Glurazyme® and the reference drug in a dose of 30 U/kg has been established. A non-linear dependence of the main pharmacokinetic parameters on studied drug administered dose was revealed. Safety and the absence of adverse reactions after a single injection of the study drug are shown.

Key words: enzyme replacement therapy, imiglucerase, Glurazyme®, safety, pharmacokinetics, healthy volunteers

For citation: Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I. et al. Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):73–83. (In Russ.).

Введение

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности лизосомного фермента кислой β-глюкозидазы (β-глюкоцереброзидазы), участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма, ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликофинголипидов, важнейших структурных элементов клеточных мембран. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерида (глюкоцереброзида), ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церида [1–4].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп, тогда как в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450–1:1000 [5, 6]. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, в основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (аутосомно-рецессивное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюко-

цереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных сложных липидов (глюкоцереброзидов) в цитоплазме макрофагов, аутокринной стимуляции моноцитопоеза и увеличению абсолютного числа макрофагов в местах их «физиологического дома», что приводит к спленомегалии, гепатомегалии, инфильтрации костного мозга с цитопеническим синдромом и поражением костно-суставной системы [2, 7, 8].

В настоящее время основным видом лечения БГ является заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Для лечения БГ 1-го типа с 1994 г. активно применяется ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцеразой) в виде внутривенных инфузий в стандартном режиме 1 раз в 2 нед. ЗФТ приводит к регрессу цитопении, уменьшению размеров селезенки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы [2, 4]. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз глюкоцереброзида до глюкозы и церида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Доказана эффективность имиглюцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей. Доказанная клиническая эффективность

имиглуцеразы сочетается с хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов в лечении пациентов различного возраста с БГ 1-го и 3-го типов [7, 9, 10]. В июне 2009 г. фармацевтическая компания Джензайм Лтд. остановила производство препарата Церезим® (имиглуцераза) из-за вирусного загрязнения биореакторов. Остановка производства привела к серьезной нехватке препарата у пациентов с БГ во всем мире, вызвавшей значительные сложности в их лечении. Данная проблема способствовала разработке и проведению клинических исследований биоаналогов препарата Церезим®, а также новых препаратов для ЗФТ [11–13].

В России в целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств в 2009 г. была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года («Фарма-2020»), а в дальнейшем принята государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Реализация программы направлена на увеличение производства и обеспеченности жизненно необходимыми и важнейшими отечественными лекарственными средствами, в том числе для лечения редких заболеваний, включая БГ [13, 14].

В рамках стратегии «Фарма-2020» российской биотехнологической компанией ООО «МБЦ «Генериум» в 2011 г. была начата разработка биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглуцераза) для лечения БГ 1-го и 3-го типов, которая проводилась в соответствии с международными требованиями [15–17]. В ходе разработки препарата были проведены сравнительные доклинические исследования, результаты которых продемонстрировали сопоставимость препаратов Глуразим® и Церезим® по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам, подтвердили отсутствие токсичности и хорошую переносимость препарата Глуразим® [18, 19]. Полученные результаты доклинических исследований стали основанием для проведения сравнительного клинического исследования I фазы препарата Глуразим® с референтным препаратом (РП) у здоровых добровольцев № КИ-33/14, которое было одобрено Минздравом России (разрешение № 130 от 16.03.2015).

Цель исследования — оценка краткосрочной безопасности и фармакокинетических параметров исследуемого препарата (ИП) Глуразим® в сравнении с препаратом Церезим® после однократного внутривенного введения здоровым добровольцам.

Материалы и методы

На базе центра клинических исследований Городской поликлиники № 2 ДЗМ было проведено открытое рандомизированное сравнительное перекрестное клиническое исследование I фазы по изучению безопасности и фармакокинетики препаратов Глуразим®

и Церезим® в дозах 30 Ед/кг, после однократного внутривенного введения с последующей оценкой безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® в дозе 60 Ед/кг после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев (табл. 1). Схема последовательного двухэтапного перекрестного дизайна является классической при проведении сравнительных исследований для оценки безопасности и биоэквивалентности сравниваемых биологических препаратов у здоровых добровольцев [20].

Рандомизация здоровых добровольцев для сравнительного исследования фармакокинетики была проведена в исследовательском центре в соотношении 1:1 методом конвертов, содержащих номер группы, последовательность была сгенерирована методом случайных чисел с помощью ресурса www.randomization.com. В 1-й группе здоровые добровольцы получали вначале ИП, затем РП. Во 2-й группе здоровые добровольцы получали вначале РП, затем ИП.

В итоге каждому из участвующих в 1-м и 2-м этапах исследования здоровых добровольцев были введены ИП и РП или, наоборот, РП и ИП однократно в виде внутривенной инфузии в дозе 30 Ед/кг.

В ходе 3-го этапа здоровые добровольцы, которые не участвовали в 1-м и 2-м этапах исследования, получали ИП в виде длительной внутривенной инфузии в дозе 60 Ед/кг. Доза 30 Ед/кг является стандартной начальной в лечении пациентов с БГ 1-го типа, тогда как доза 60 Ед/кг считается максимальной и используется у пациентов с БГ 1-го типа с тяжелым течением, а также у пациентов с БГ 3-го типа [2].

Критериями включения в исследовании были:

- возраст от 18 до 45 лет;
- индекс массы тела в пределах от 18,5 до 30 кг/м², масса тела от 50 до 100 кг;
- верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- наличие письменного согласия добровольца на участие в исследовании согласно действующему законодательству;
- отрицательный тест на беременность для женщин и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (двойной барьерный метод).

Основными критериями невключения в исследование явились: гиперчувствительность к имиглуцеразе, альглуцеразе или к вспомогательным компонентам данных препаратов; отягощенный аллергологический анамнез; хронические заболевания внутренних органов, психические заболевания; инфицированность вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала исследования; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функции внутренних органов менее чем за 1 мес до начала

Таблица 1. Схема этапов исследования

Table 1. Study stages diagram

Характеристика Characteristic	Скрининг Screening	Рандомизация Randomization	1-й этап 1 st stage			2-й этап 2 nd stage		Скрининг Screening	3-й этап 3 rd stage	
			Период 1-го введения исследуемого и референтного препаратов The period of investigational and reference products first administration	Период наблюдения (2–6-й дни исследования) The monitoring period (2–6 days of the study)		Период 2-го введения исследуемого и референтного препаратов The period of investigational and reference products second administration	Период наблюдения (8–12-й дни исследования) The monitoring period (8–12 days of the study)		Период введения исследуемого препарата The period of investigational product administration	Период наблюдения (2–6-й дни исследования) The monitoring period (2–6 days of the study)
Дни исследования Days of study	–14... –1-й –14...–1 st	0-й 0 th	1-й 1 st	5-й 5 th	6-й 6 th	7-й 7 th	12-й 12 th	–14... –1-й –14...–1 st	1-й 1 st	6-й 6 th
Визит Visit		1-й 1 st	2-й 2 nd	3-й 3 rd	4-й 4 th	5-й 5 th	6-й 6 th		1-й 1 st	2-й 2 nd
Группа добровольцев Volunteer group	1-я (n = 9), 2-я (n = 9) 1 st (n = 9), 2 nd (n = 9)							3-я (n = 5) 3 rd (n = 5)		

исследования, отклонения от физиологической нормы артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС); алкоголизм, наркомания, токсикомания, положительный анализ мочи на содержание сильнодействующих и наркотических препаратов, табакокурение.

Всего в исследовании были скринированы 30 здоровых добровольцев, 3 из которых не соответствовали критериям отбора. Популяцию всех включенных в исследование добровольцев (full analysis set, FAS) составили 27 человек, включая 4 дублеров (рис. 1). Популяцию для анализа безопасности – 23 здоровых добровольца (85,2% от общего числа включенных в исследование добровольцев). Все визиты и процедуры настоящего исследования выполнили 23 здоровых добровольца, включенных в популяцию per-protocol analysis (PP). Все 3 группы были сопоставимы между собой (табл. 2).

В исследовании изучались следующие фармакокинетические параметры:

- AUC_{0-t} (Ед × мин/л) – площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента до последнего момента измерения с измеренной концентрацией выше предела количественного определения;

- C_{max} (Ед/л) – максимальная концентрация, которая оценивалась непосредственно по зарегистрированным значениям концентрации;
- $AUC_{0-\infty}$ (Ед × мин/л) – площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента с экстраполяцией до бесконечности;
- $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (мин⁻¹) – соотношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой;
- T_{max} (мин) – время первого достижения максимальной концентрации;
- $T_{1/2}$ (мин) – период полувыведения, относящийся к терминальной фазе;
- K_{el} (мин⁻¹) – константа скорости элиминации, относящаяся к терминальной фазе;
- Cl (мл/(кг × мин)) – общий клиренс;
- Vd (мл/кг) – объем распределения;
- Vss (мл/кг) – кажущийся объем распределения в стационарном состоянии;
- MRT (мин) – среднее время удержания препарата.

Все фармакокинетические параметры были рассчитаны индивидуально для каждого здорового добровольца на основании его данных время – концентрация препарата в крови с использованием фактических

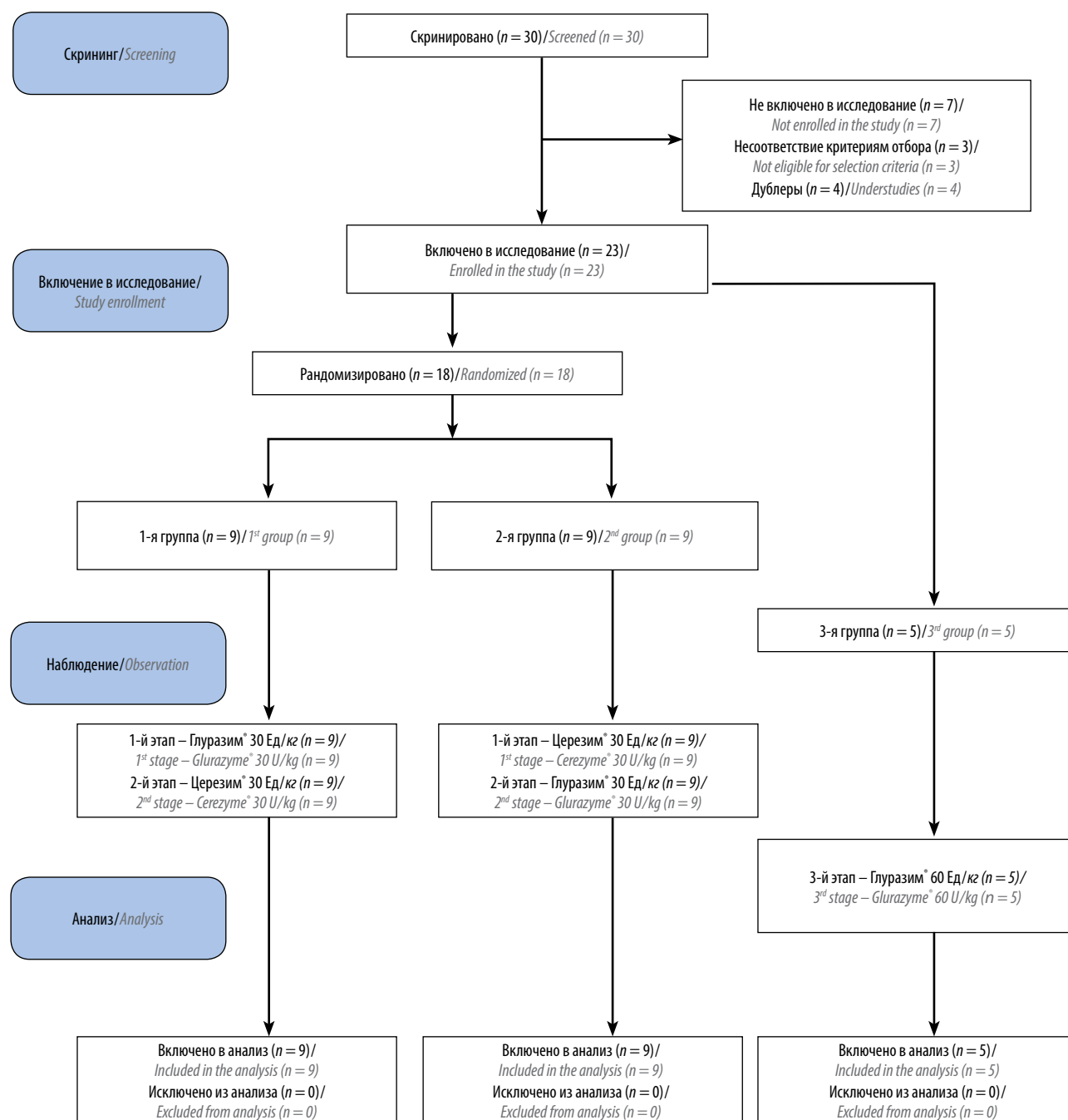


Рис. 1. Блок-схема исследования (по стандарту CONSORT)

Fig. 1. Study flow chart (according to CONSORT standard)

значений времени взятия образцов крови, собранных через 0, 10, 20, 30, 60, 70, 80, 90 мин после введения ИП или РП в исследуемых дозах. Определение концентрации ИП и РП в плазме крови проводили в центральной лаборатории Отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум» с помощью ферментативного метода с использованием флуоресцентно меченного субстрата. Предел количественного определения составил 0,2 мЕд/мл.

Оценку фармакокинетической эквивалентности проводили согласно требованиям российских и международных регламентирующих документов, предъявляемым к изучению эквивалентности для воспроизведенных биопрепаратов [16, 21–23].

Оценку безопасности препаратов (количество, тяжесть нежелательных явлений (НЯ), их связь с ИП) проводили по данным клинического (жалобы, результаты физического осмотра, состояние жизненно

Таблица 2. Исходная характеристика здоровых добровольцев

Table 2. Baseline characteristics of healthy volunteers

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 9) 1 st group (n = 9)	2-я группа (n = 9) 2 nd group (n = 9)	3-я группа (n = 5) 3 rd group (n = 5)	Дублиеры (n = 4) Understudy (n = 4)	p
Пол, n (%): Gender, n (%)					
женский female	6 (66,7)	4 (44,4)	0	2 (50,0)	0,147
мужской male	3 (33,3)	5 (55,6)	5 (100)	2 (50,0)	
Возраст (M ± SD), лет Age (M ± SD), years	30,6 ± 8,5	30,6 ± 4,9	29,6 ± 9,4	30,8 ± 4,5	0,994
Масса тела (M ± SD), кг Weight (M ± SD), kg	67,5 ± 13,6	69,2 ± 12,7	79,6 ± 9,2	62,5 ± 13,0	0,221
Рост (M ± SD), см Height (M ± SD), cm	170,0 ± 11,0	170,0 ± 11,0	179,6 ± 1,1	165,3 ± 9,8	0,178
Индекс массы тела (M ± SD), кг/м ² Body mass index (M ± SD), kg/m ²	23,19 ± 2,91	23,79 ± 2,28	24,70 ± 2,96	22,78 ± 3,88	0,735

важных функций: ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота дыхания, температура тела; данные электрокардиографии в 12 стандартных отведениях) и лабораторного (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи на хорионический гонадотропин человека) мониторинга. В качестве характеризующего показателя безопасности использовалась частота случаев выхода значений клинических и лабораторных показателей из допустимых границ.

Для количественных показателей в каждой группе были рассчитаны основные статистические показатели: максимальные, минимальные и средние величины с указанием интервала стандартной ошибки или процентилей в зависимости от характера данных. Для категориальных (качественных и ранговых) показателей были рассчитаны частоты и доли встречаемости соответствующих категорий (рангов). Для выявления влияния факторов исследования на количественные показатели состояния здоровых добровольцев применяли методы дисперсионного анализа (ANOVA). Непараметрические методы (метод множественного сравнения Краскела–Уоллиса) использовали как вспомогательные в сомнительных случаях. Для оценки наличия взаимосвязи между качественными показателями использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2 -критерий, в случае малых значений наблюдаемых частот — точный критерий Фишера). Соотношение пропорциональности между основными

фармакокинетическими параметрами (AUC, $C_{\max}$) и вводимой дозой ИП анализировали на основе степенной функции (power function), $y = a \times \text{dose}^b$, где a — константа пропорциональности, b — степенной показатель. Представление данных проводили с учетом общепринятых рекомендаций [24].

Результаты

Анализ параметров фармакокинетики. Концентрации препаратов в плазме крови были определены для всех здоровых добровольцев во всех запланированных временных точках, без пропущенных значений. Максимальная концентрация ИП и РП в плазме крови достигалась через 60 мин после начала введения с последующим медленным экспоненциальным снижением концентрации (рис. 2).

В целом средние значения концентрации ИП в плазме крови после однократного введения в дозе 30 Ед/кг были близки во всех измеренных временных точках с таковыми РП после однократного введения в дозе 30 Ед/кг.

После введения препарата Глуразим® в дозе 30 Ед/кг среднее значение AUC_{0-t} составило $4056,0 \pm 818,4$ мЕд $\times$ мин/мл, после введения РП в дозе 30 Ед/кг — $4610,2 \pm 738,0$ мЕд $\times$ мин/мл; $AUC_{0-\infty}$ — $4111,65 \pm 831,93$ и $4686,34 \pm 752,47$ мЕд $\times$ мин/мл; $C_{\max}$ — $84,3 \pm 16,9$ и $98,0 \pm 16,7$ мЕд/мл; Cl — $7,6 \pm 1,54$ и $6,6 \pm 1,15$ мл/(кг $\times$ мин) соответственно. По данным фармакокинетическим параметрам рассчитанный 90% доверительный интервал (ДИ)

для соотношения AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, Cl находится в пределах допустимого диапазона 80–125% (табл. 3). Средние значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) и объема распределения (Vd) для ИП

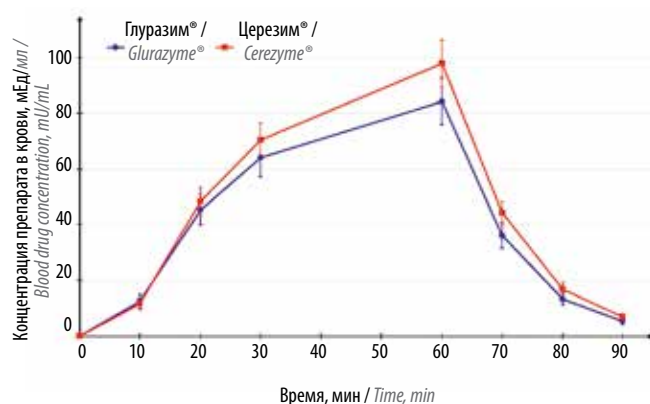


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые после введения исследуемого и референтного препаратов (для здоровых добровольцев 1-й и 2-й групп). Планка погрешностей показывает 95 % доверительный интервал

Fig. 2. Averaged pharmacokinetic curves after administration of the investigational and reference products (for healthy volunteers of the 1st and 2nd groups). Error bar shows 95 % confidence interval

составили $7,1 \pm 1,0$ мин и $76,3 \pm 13,8$ мл/кг, для РП – $7,4 \pm 1,0$ мин и $69,7 \pm 11,7$ мл/кг соответственно. Для 1-й и 2-й групп добровольцев статистически значимых различий между препаратами по показателям $T_{1/2}$ и K_{el} не выявлено ($p > 0,05$). Полученные в исследовании результаты по указанным фармакокинетическим параметрам согласуются с данными литературы по препарату имиглюцераза [9, 10]. В настоящем исследовании не выявлено статистически значимого ($p > 0,05$) влияния последовательности введения ИП – отсутствует эффект периода введения препарата, а также не отмечено парного взаимодействия период $\times$ препарат (см. табл. 3).

По всем исследуемым фармакокинетическим параметрам 90% ДИ для соотношения между ИП и РП укладывается в рекомендуемый диапазон от 80 до 125%, что позволяет сделать вывод о фармакокинетической эквивалентности данных препаратов (см. рис. 2).

После введения ИП в дозе 60 Ед/кг средние значения AUC_{0-t} составили $12774,3 \pm 2646,9$ мЕд $\times$ мин/мл, $AUC_{0-\infty}$ – $13455,8 \pm 2948,7$ мЕд $\times$ мин/мл, $T_{1/2}$ – $10,3 \pm 1,7$ мин, Cl – $4,6 \pm 1,0$ кг $\times$ мин, Vd – $67,4 \pm 7,1$ мл/кг. Среднее значение максимальной

Таблица 3. Результаты сравнения различных фармакокинетических параметров исследуемого и референтного препаратов

Table 3. Comparison results of investigational and reference products various pharmacokinetic parameter

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Глуразим®, М $\pm$ SD Glurazyme®, M $\pm$ SD	Церезим®, М $\pm$ SD Cerezyme®, M $\pm$ SD	p (взаимодействие период $\times$ препарат) p (interaction period $\times$ drug)	90 % доверительный интервал для соотношения параметров 2 препаратов, % 90% confidence interval for the ratio of 2 products parameters, %
AUC_{0-t} , мЕд $\times$ мин/мл AUC_{0-t} , mU $\times$ min/mL	$4056,0 \pm 818,4$	$4610,2 \pm 38,0$	0,902	83,7–92,3
$AUC_{0-\infty}$, мЕд $\times$ мин/мл $AUC_{0-\infty}$, mU $\times$ min/mL	$4111,65 \pm 831,93$	$4686,34 \pm 752,47$	0,942	83,5–92,0
$T_{1/2}$, мин $T_{1/2}$, min	$7,1 \pm 1,0$	$7,4 \pm 1,0$	0,160	92,4–98,2
K_{el} , мин ⁻¹ K_{el} , min ⁻¹	$0,10 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$	0,170	102,0–108,8
C_{max} , мЕд/мл C_{max} , mU/mL	$84,3 \pm 16,9$	$98,0 \pm 16,7$	0,704	80,2–91,8
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, мин ⁻¹ $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, min ⁻¹	$0,021 \pm 0,001$	$0,021 \pm 0,001$	0,184	96,0–100,2
Cl , мл/(кг $\times$ мин) Cl , mL/(kg $\times$ min)	$7,58 \pm 1,54$	$6,57 \pm 1,15$	0,843	109,6–121,1
Vd , мл/кг Vd , mL/kg	$76,31 \pm 13,78$	$69,72 \pm 11,69$	0,262	104,6–114,3
V_{ss} , мл/кг V_{ss} , mL/kg	$128,50 \pm 25,79$	$120,00 \pm 23,76$	0,660	100,7–113,5
MRT , мин MRT , min	$17,06 \pm 1,60$	$18,20 \pm 1,74$	0,105	91,3–96,2

концентрации $C_{\max}$ после введения препарата Глуразим® в дозе 60 Ед/кг было достигнуто через 60 мин после начала введения, что соответствовало длительности инфузии и составило $270,3 \pm 59,6$ мЕд/мл. Увеличение среднего значения концентрации ИП в плазме крови при увеличении дозы вводимого препарата было получено при сравнении усредненных фармакокинетических кривых для различных доз препарата Глуразим® – 30 и 60 Ед/кг (рис. 3).

В исследовании была показана нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы ИП (30 и 60 Ед/кг), поскольку степенной показатель AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $C_{\max}$ находился в интервале от 1,5 до 2,0 ($p < 0,001$).

Оценка безопасности. Всего в исследовании было отмечено 6 НЯ, 4 (66,7%) из них – после введения ИП, 2 – после введения РП. Из 6 зарегистрированных в данном исследовании НЯ 4 (66,7%) имели сомнительную связь с ИП, 2 (33,3%) – возможную связь с РП. Зарегистрированные после введения ИП 3 НЯ были легкой степени тяжести (гиперкалиемия, снижение содержания гемоглобина, диарея) и 1 – умеренной (гиперкалиемия). Зарегистрированные после введения РП 2 НЯ (гипотония и повышение содержания эозинофилов) были легкой степени тяжести. Серьезных и тяжелых НЯ в данном исследовании не отмечено. Большинство НЯ (3 из 4) после введения ИП были лабораторными, что составляет 75% всех НЯ после введения ИП.

Проведенный анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил статистически значимой разницы между группами по параметру связи НЯ с приемом ИП и РП ($p = 0,067$) (табл. 4).

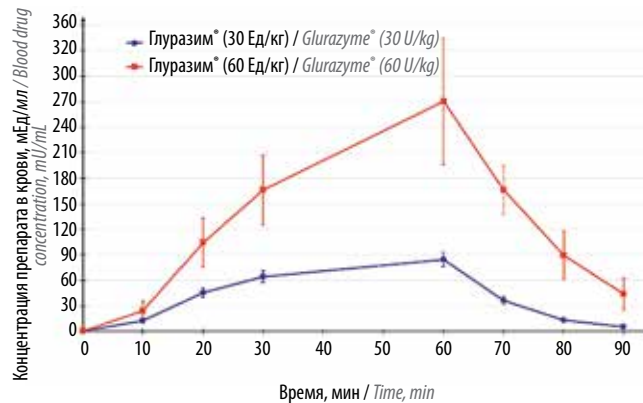


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые после введения исследуемого препарата в дозах 30 и 60 Ед/кг. Планка погрешностей показывает 95 % доверительный интервал

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic curves after administration of the investigational product at doses of 30 and 60 U/kg. Error bar shows 95 % confidence interval

При проведении сравнительного анализа между препаратами по доле здоровых добровольцев с наличием отклонений по показателям клинического и биохимического анализов крови от показателей референсных значений статистически значимых различий между препаратами не выявлено ($p > 0,05$). После введения ИП и РП клинически значимых отклонений от референсных значений показателей общего анализа мочи не наблюдалось.

При анализе полученных данных не выявлено статистически значимых различий по показателям САД, ДАД, ЧСС, частоты дыхательных движений и температуры тела у здоровых добровольцев после

Таблица 4. Сравнительная характеристика нежелательных явлений

Table 4. Comparative characteristics of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Глуразим® Glurazyme®		Церезим® Cerezyme®		p (тест Фишера) p (Fisher test)
	n	Связь с введением препарата Relation to drug administration	n	Вид связи с введением препарата Relation to drug administration	
Гиперкалиемия Hyperkalemia	2	Сомнительная Unlikely	0	0	0,067
Снижение уровня гемоглобина Hemoglobin level decreased	1	Сомнительная Unlikely	0	0	
Диарея Diarrhea	1	Сомнительная Unlikely	0	0	
Артериальная гипотония Arterial hypotension	0	0	1	Возможная Possible	
Повышение уровня эозинофилов Eosinophils number increased	0	0	1	Возможная Possible	
Всего, n (%) Total, n (%)	4/4 (100)		2/2 (100)		

введения ИП и РП. При сравнительной оценке динамики показателей жизненно важных функций здоровых добровольцев между различными дозами ИП (30 и 60 Ед/кг) были установлены статистически значимые различия по показателям САД ($p < 0,001$), ДАД ($p = 0,001$) и частоты дыхательных движений ($p = 0,031$). При этом индивидуальные значения САД в большинстве периодов измерения не превышали 120 мм рт. ст. Индивидуальные значения ДАД после введения препарата Глуразим® в дозах 30 и 60 Ед/кг на всех визитах находились в диапазоне от 60 до 80 мм рт. ст.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе данного сравнительного клинического исследования, можно сделать вывод о том, что ИП и РП характеризуются высокой степенью сопоставимости всех фармакокинетических параметров. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых ИП и РП сходны во всех измеренных временных точках.

Установлено увеличение среднего значения концентрации ИП в плазме крови при увеличении дозы вводимого препарата при сравнении усредненных фармакокинетических кривых для различных доз препарата Глуразим® – 30 и 60 Ед/кг.

В исследовании была показана нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы ИП (30 и 60 Ед/кг).

Рассчитанный 90% ДИ для соотношения фармакокинетических параметров 2 препаратов находится в пределах допустимого диапазона от 80 до 125% для всех изучаемых в исследовании фармакокинетических параметров.

Для ИП не зарегистрировано НЯ, связанных с применением препарата (нежелательных реакций). Сравнительный анализ параметров оценки безопасности в данном исследовании (частота и тяжесть развития НЯ, данные физикального обследования здоровых добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов, электрокардиографии) не выявил межгрупповых различий.

Заключение

- Результаты проведенного клинического исследования I фазы свидетельствуют о фармакокинетической эквивалентности биоаналогичного препарата Глуразим® и препарата Церезим® в дозе 30 Ед/кг.
- Установлена нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы (30 и 60 Ед/кг) препарата Глуразим®.
- Однократное введение препарата Глуразим® в исследуемых дозах является безопасным у здоровых добровольцев и не сопровождается развитием нежелательных реакций. При сравнительном анализе исследуемых параметров оценки безопасности межгрупповые различия не выявлены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. Практическое руководство. М.: Литтерра, 2014. 56 с. [Lukina E.A. Gaucher disease. Practical guide. Moscow: Litterra, 2014, 56 p. (In Russ.).]
2. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Лукина К.А. и др. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В 2 томах. Том 1. М.: Практика, 2018. С. 411–425. [Lukina E.A., Sysoeva E.P., Lukina K.A. et al. Gaucher disease in adults: diagnosis, treatment and monitoring. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. In 2 Vol. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 411–425 (In Russ.).]
3. Gaucher disease. A strategic collaborative approach from EMA and FDA. EMA/44410/2014. European Medicines Agency, 2014:9. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration_en.pdf.
4. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2018;68:203–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
5. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинко-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Zub N.V. Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life, and the clinical and economic rationale for enzyme replacement therapy. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.).]
6. Gaucher Disease. Eds.: A.H. Futerman, A. Zimran. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007.
7. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. Eur J Pediatr 2013;172(4): 447–58. DOI: 10.1007/s00431-012-1771-z.
8. Лукина Е.А. Протокол ведения пациентов с болезнью Гоше. Онкогематология 2009;1:65–71. [Lukina E.A. Gaucher disease management protocol. Onkogematologiya = Oncohematology 2009;1:65–71. (In Russ.).]
9. Serratrice C., Carballo S., Serratrice J., Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid 2016;11:37–47. DOI: 10.2147/CE.S93717.
10. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. Pediatrics 2008;122(6):1182–90. DOI: 10.1542/peds.2007-2144.
11. Hollak C.E., Vom Dahl S., Aerts J.M. et al., Force Majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease, Blood Cells Mol Dis 2009 (Oct 3 Electronic publication ahead of print).

12. Aviezer D., Brill-Almon E., Shaaltiel Y. et al. A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme – a preclinical and phase I investigation. *PLoS One* 2009;4(3):e4792. DOI: 10.1371/journal.pone.0004792.
13. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated 10.23.2009 No. 965 “On approval of Pharmaceutical Industry Development Strategy of the Russian Federation for the period until 2020”. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. (In Russ.).]
14. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. М.: Минпромторг России, 2014. Доступно по: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. [State program “Development of the pharmaceutical and medical industry” for 2013–2020. Basic data on the state program “Development of the pharmaceutical and medical industry” for 2013–2020. Moscow: Ministry of Industry and Trade of Russia, 2014. Available at: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. (In Russ.).]
15. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 89 от 03.11.2016. 714с. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Rules for conducting research on biological drugs of the Eurasian Economic Union. Approved by decision No. 89 of 03/03/2016. 714 p. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. (In Russ.).]
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. European Medicines Agency. 2015:13. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
17. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014;1: 21–36. [Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. The rules for conducting research on bioanalogous medicines (bioanalogs). *Farmakokinetika i farmakodinamika* = Pharmacokinetics and pharmacodynamics 2014;1:21–36. (In Russ.).]
18. Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишневский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 302–303. [Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physico-chemical characterization of imiglucerase bio-analogous and reference preparation by mass spectrometric methods. In: *Biotechnology: state and development prospects*. Proceedings of the International Congress, 2019. Pp. 302–303. (In Russ.).]
19. Вассарайс Р.А., Чашникова Д.В., Шамонов Н.А. и др. Современные подходы к обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, произведенных по технологии рекомбинантной ДНК в клетках млекопитающих. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 288–289. [Vassarais R.A., Chashchinova D.V., Shamonov N.A. et al. Modern approaches to virus safety of drugs produced by recombinant DNA technology in mammalian cells. In: *Biotechnology: state and development prospects*. Proceedings of the International Congress, 2019. Pp. 288–289. (In Russ.).]
20. Waller C.F., Bronchud M., Mair S., Challand R. Comparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial. *Ann Hematol* 2010;89(10):971–8. DOI: 10.1007/s00277-010-0973-6.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins, 2007.
22. Expert committee on biological standardization. Guidelines of evolution of similar biotherapeutic product. Geneva, 2009.
23. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2014. 328 с. [Guidance on the examination of medicines. Vol. I. Moscow: Grif i K, 2014. 328 p. (In Russ.).]
24. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. Moscow: Practical Medicine, 2011. 39 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

С.Б. Фитилёв: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных; анализ научного материала;
 А.В. Возжаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, анализ научного материала, дополнение текста рукописи;
 И.И. Шкребнева, А.А. Казаров, М.С. Пантюшенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Д.А. Кудлай: научное и литературное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.В. Гапченко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 О.А. Маркова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 А.Ю. Борозинец: анализ научного материала, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы.

Authors' contributions
 S.B. Fitilev: study design development, analysis of the obtained data, analysis of scientific material;
 A.V. Vozhaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, analysis of scientific material, manuscript text supplement;
 I.I. Shkrebneva, A.A. Kazarov, M.S. Pantyushenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 D.A. Kudlay: scientific and literary editing of article, reviewing of publications on the article's topic;
 E.V. Gapchenko: study design development, analysis of the obtained data;
 O.A. Markova: study design development, analysis of the obtained data, scientific editing of article;
 A.Yu. Borozinets: analysis of scientific material, article writing, reviewing of publications on the article's topic, preparation of a list of references.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Б. Фитилёв/S.B. Fitilev: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

А.В. Возжаев/A.V. Vozzhaev: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

И.И. Шкрёбнева/I.I. Shkrebnova: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

Д.А. Кудлай/D.A. Kudlay: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

О.А. Маркова/O.A. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

А.Ю. Борозинец/A.Yu. Borozinets: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

А.А. Казаров/A.A. Kazarov: <https://orcid.org/0000-0003-0682-6113>

Конфликт интересов. Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ», А.А. Казарова, М.С. Пантюшенко являются сотрудниками ООО «МБЦ «Генериум». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets are employees of JSC GENERIUM. A.A. Kazarova and M.S. Pantyushenko are employees of IBC "Generium". Other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «МБЦ «Генериум».

Financing. The study was conducted with the financial support of IBC "Generium".

Информированное согласие. Участие в клиническом исследовании было добровольным. Здоровый доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Согласие здорового добровольца на участие в исследовании подтверждалось подписанием Информационного листка здорового добровольца с формой информированного согласия на визите скрининга до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

Informed consent. Participation in the clinical trial was voluntary. A healthy volunteer had the right to refuse to participate in the ongoing research at any stage. The consent of the healthy volunteer to participate in the study was confirmed by signing the Information sheet of the healthy volunteer with an informed consent form at the screening visit before any procedures related to the study were performed.

Исследование репродукции онколитических вирусов в органных культурах лимфоидных опухолей человека

Ф.Э. Бабаева¹, А.В. Липатова², Д.В. Кочетков², П.М. Чумаков², С.К. Кравченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;

Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Контакты: Фатима Эльшанова Бабаева fatima-babayeveva1990@yandex.ru

Онколитические вирусы являются перспективными средствами для лечения различных типов опухолей, в том числе злокачественных неходжкинских лимфом. С целью выявления наиболее эффективных кандидатов из широкой панели непатогенных противоопухолевых штаммов в работе проведено исследование их способности к репродукции в краткосрочных культурах клеток лимфоидных опухолей. Также опухолевые культуры клеток были охарактеризованы в отношении наличия на их поверхности специфических вирусных рецепторов CD54, CD55, CD155.

Ключевые слова: онколитические вирусы, лимфомы, химиотерапия, иммунотерапия, культуры клеток

Для цитирования: Бабаева Ф.Э., Липатова А.В., Кочетков Д.В. и др. Исследование репродукции онколитических вирусов в органных культурах лимфоидных опухолей человека. Онкогематология 2019;14(4):84–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-84-89

The study of oncolytic viruses reproduction in organ cultures of human lymphoid tumors

F.E. Babaeva¹, A.V. Lipatova², D.V. Kochetkov², P.M. Chumakov², S.K. Kravchenko¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991 Russia

Oncolytic viruses are promising agents for the treatment of various types of tumors, including malignant non-Hodgkin lymphomas. In order to identify the most effective candidates from a wide panel of non-pathogenic antitumor strains, a study was carried out of their ability to reproduce in short-term cultures of lymphoid tumor cells. Also, tumor cell cultures were characterized in relation to the presence of specific viral receptors CD54, CD55, CD155 on their surface.

Key words: oncolytic viruses, lymphomas, chemotherapy, immunotherapy, cell cultures

For citation: Babaeva F.E., Lipatova A.V., Kochetkov D.V. et al. The study of oncolytic viruses reproduction in organ cultures of human lymphoid tumors. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):84–9. (In Russ.).

Введение

Опухоли лимфоидной природы представляют гетерогенную группу злокачественных В- и Т/НК-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Ежегодно диагностируется около 25 тыс. случаев неходжкинских лимфом [1]. В России заболеваемость составляет 2,8 % от всех злокачественных новообразований. В настоящее время существует множество протоколов лечения, включающих применение химио-, радиотерапии, а также различных таргетных препаратов [2–4].

Проблема лечения первично резистентных форм и устойчивых к терапии рецидивов до сих пор остается нерешенной. Нельзя не отметить ряд существенных побочных эффектов, возникающих при проведении

химиотерапии, которые, с одной стороны, ухудшают качество жизни пациентов, с другой — подавляют противоопухолевый иммунный ответ и, как следствие, опухолевые клетки приобретают устойчивость к проводимой терапии. В качестве новых перспективных противоопухолевых средств рассматриваются различные непатогенные штаммы онколитических вирусов [5–8]. На различных стадиях клинических испытаний находятся десятки препаратов, предназначенных как для монотерапии, так и для комбинированной терапии. Существенным препятствием для широкого внедрения виро-терапии является непредсказуемость эффективности отдельных вирусных штаммов, обусловленная различиями в чувствительности опухолей у разных пациентов. Одной из ключевых стадий

вирусного онколиза является интернализация вирусных частиц, в которой существенную роль играют отдельные трансмембранные белки, обеспечивающие связывание вирионов, — вирусные рецепторы. Для разработки эффективных виротерапевтических средств необходимо детальное исследование всех этапов развития вирусной инфекции в опухолевых клетках лимфоидной природы, для чего необходимы адекватные клеточные модели для экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*.

Впервые модельные линии лимфоидных опухолей были получены в 1961 г. от нигерийских пациентов с лимфомой Беркитта: Raji — наиболее известная клеточная линия этой панели [8]. В 1971 г. J. Minowada и соавт. получили линии гемопоэтических клеток из периферической крови пациента с рецидивом Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза [9]. В то же время К. Nilsson занимался активным изучением культур В-клеточного происхождения [10]. Несмотря на тестирование для культивирования клеток различных питательных сред с добавлением ряда факторов роста, таких как интерлейкин 2, интерлейкин 7, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, получение культур лимфоидного ряда остается трудной задачей. В ходе культивирования отмечаются значительное снижение жизнеспособности клеток, их загрязнение макрофагами и фибробластами стромы, что представляет существенную проблему.

В отличие от модельных культур краткосрочные органные и первичные культуры опухолевых клеток могут служить более адекватной моделью для испытания новых противоопухолевых препаратов. Разработка методики их получения является отдельной исследовательской задачей.

В работе изучались онколитические свойства 5 штаммов энтеровирусов из панели живых энтеровирусных вакцин (ЖЭВ) [11]. Безопасность этих штаммов была подтверждена в ходе масштабных испытаний в 1970-е годы, также установлена их терапевтическая активность на больных с различными онкопатологиями [11, 12]. Также в исследованиях был испытан вакцинный штамм вируса везикулярного стоматита (Indiana), являющийся хорошо изученной моделью с подробно описанным механизмом онколиза [13–15].

Материалы и методы

Получение краткосрочных культур лимфоидных клеток. В проведенном нами исследовании для приготовления культур использовались биоптаты опухолей лимфоидной природы, полученные от пациентов с диагнозом неходжкинской лимфомы до начала противоопухолевой терапии. Образцы получены в НМИЦ гематологии в период с мая 2017 г. по декабрь 2018 г. Гистологическая характеристика образцов приведена в табл. 1. Методика получения краткосрочных лимфоидных культур отработана путем тщательного подбора оптимальных условий культивирования.

Таблица 1. Клиническая характеристика первичных линий лимфоидных клеток

Table 1. Clinical characteristics of primary lymphoid cell lines

Характеристика Characteristic	ФЛ1–2 FL1–2	ФЛ3 FL3	ДБККЛ DBLCL
Количество образцов Number of samples	15	5	5
Медиана возраста пациентов, лет Median age of patients, years	54	48	51,8
Стадия Stage:			
I	—	—	—
II	—	—	—
III	1	1	2
IV	14	4	3
Ki-67, %:			
10–15	9	1	0
20–40	6	2	0
60–80	0	2	5
Уровень лактатдегидрогеназы, Ед/л: Lactate dehydrogenase level, U/L:			
больше нормы more than normal	10	4	3
норма normal	5	1	2
Вовлечение костного мозга Bone marrow involvement	10	2	1
Вовлечение селезенки Spleen involvement	5	0	2
Лейкоциты: White blood cells:			
выше нормы more than normal	3	1	0
Международный прогностический индекс: International Prognostic Index:			
низкий риск low risk	3	0	0
промежуточный риск intermediate risk	9	2	3
высокий риск high risk	3	3	2
Средний процент жизнеспособных клеток в культуре The average percentage of viable cells in culture	88,7	86	87,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: ФЛ1–2 — фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа; ФЛ3 — фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа; ДБККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Note. Here and in the table 2: FL1–2 — 1st–2nd cytological type follicular lymphoma; FL3 — 3rd cytological type follicular lymphoma; DBLCL — diffuse B-large cell lymphoma.

Фрагменты опухолевой ткани, полученные во время операций и биопсий, помещали в стерильные пробирки с охлажденной до температуры +4 °С средой DMEM (ПанЭко, Россия), содержащей антибактериальные препараты стрептомицин (50 мкг/мл) и пенициллин (50 ед/мл) (ПанЭко, Россия).

Материал хранили при температуре +4 °С не более 72 ч. Культуры получали путем фракционирования опухолевого материала с помощью специальных нейлоновых сеточек с отверстиями размером 100 мкм (Cell Strainer, SPL Lifesciences, Корея) и пластикового пестика.

Полученный опухолевый субстрат промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) в объеме 15 мл. Далее материал наслаивали на раствор фикола с плотностью 1,077 г/см³ (ПанЭко, Россия) в соотношении 10 мл раствора фикола и 15 мл суспензии, содержащей опухолевые клетки. Центрифугирование выполняли в течение 30 мин со скоростью 650 g, с минимальной скоростью разгона и остановки при температуре 18 °С. Кольцо, содержащее опухолевые клетки, промывали PBS, повторно центрифугировали в течение 10 мин при 1200 g. Клеточный осадок суспендировали в 5–10 мл среды RPMI-1640 (ПанЭко, Россия), содержащей 10 % бычьей сыворотки, пенициллин и стрептомицин в стандартных концентрациях, после чего инкубировали при температуре 37 °С. Процент живых клеток оценивали предварительно путем подсчета в аппарате Countess automated cell counter (Invitrogen, США) после окрашивания трипановым синим при температуре 20 °С.

Исследование онколитической активности вакцинных штаммов. В качестве тестируемых вирусов использовали следующие непатогенные штаммы:

- штамм ЖЭВ14, родственный вирусу Coxsackie B5;
- штамм ЖЭВ15, родственный вирусу Coxsackie B6;
- штамм ЖЭВ7, родственный вирусу ECHO12;
- вакцинный штамм полиовируса 1-го типа (PV1S, Сэбин);
- штамм ЖЭВ8, родственный вирусу Coxsackie A7;
- вирус везикулярного стоматита (штамм Indiana).

Полученные клеточные культуры засеивали в 96-луночные планшеты (4–6 тыс. клеток/луноку) и через сутки заражали вирусом в широком диапазоне множественности заражения (MOI = 0,001–100). Репродукцию вируса в линиях опухолевых клеток оценивали путем определения вирусного титра через 72 ч после заражения клеток из образцов, зараженных MOI = 1. Суспензию, содержащую вирус и клетки, отбирали, после 3-кратного замораживания и оттаивания центрифугировали и из полученного супернатанта готовили 10-кратные разведения, которыми инфицировали клетки чувствительной линии RD, рассеянной на 96-луночные планшеты при степени

конфлюэнтности 70 %. После заражения клеток через 4 дня проводили визуальную оценку состояния моно-слоя и расчет величины TCID50 методом Рида и Менча [16].

Проточная цитофлуориметрия. Для подтверждения В-клеточной направленности полученных первичных культур из опухолевого субстрата методом проточной цитометрии проводили исследование лимфоидной панели CD19, CD10, CD20, CD5, CD3, kappa/lambda. Также выполняли оценку экспрессии мембранных рецепторов с помощью антител фирмы Biotin: антитела к антигену дифференцировки 155 (CD155, BV421, cat#743 252), антитела к антигену дифференцировки 46 (CD46, BV510, cat#743 777), антитела к антигену дифференцировки 54 (CD54, APC, cat#559 771), антитела к антигену дифференцировки 160 (CD160, Alexa Fluor, cat#562 351), антитела к антигену дифференцировки 55 (CD55 PE, cat#341 030). Исследование проводили на аппарате FACS Canto II (BD Bioscience, США) (табл. 2).

Таблица 2. Процент клеток, экспрессирующих различные мембранные рецепторы, в образцах краткосрочных культур злокачественных лимфом

Table 2. The proportion of cells expressing different membrane receptors in samples of short-term malignant lymphomas cultures

Антитело Antibody	ФЛ1–2 (n = 15) FL1–2 (n = 15)	ФЛ3 (n = 5) FL3 (n = 5)	ДБККЛ (n = 5) DBLCL (n = 5)
CD54	54	48	51,8
CD55	88,9	81,7	70
CD160	<1	<1	<1
CD155	<1	<1	<1
CD46	71,4	81,8	70

Результаты и обсуждение

Резистентные к химиотерапии злокачественные лимфомы у взрослых и детей приводят к быстрой смерти пациентов. Непатогенные штаммы онколитических энтеровирусов представляются перспективными для лечения агрессивных и резистентных форм фолликулярных лимфом 1, 2 и 3-го цитологических типов, а также диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом.

Использованные штаммы были подробно изучены на различных клеточных моделях солидных опухолей *in vitro* и *in vivo* [17–21], однако ни в одном исследовании не рассматривались клеточные культуры опухолей лимфоидной природы. Мы использовали краткосрочные цитологически подробно охарактеризованные культуры клеток, стремясь получить максимально адекватную оценку способности панели непатогенных энтеровирусов реплицироваться на опухолевом субстрате. Культуры, вошедшие в исследование,

проходили жесткий контроль путем отбора образцов с содержанием опухолевых клеток более 95 % при жизнеспособности более 85 %.

Лимфоидные культуры демонстрировали существенные различия в способности к репродукции вакцинных штаммов. В культурах, как правило, эффективно репродуцировались штаммы ЖЭВ14 (Coxsackie B5), ЖЭВ7 (ECHO12) и PV1S. На рис. 1 представлена цветовая карта, отражающая эффективность репликации онколитических вирусов в различных лимфоидных культурах. Обращает на себя внимание образец фолликулярной лимфомы 3-го цитологического типа, клетки которой обладали высокой репликационной способностью в отношении всех испытанных непатогенных штаммов вирусов. Наряду с этим большинство клеточных культур оказались не способными реплицировать штаммы ЖЭВ8 и ЖЭВ15.

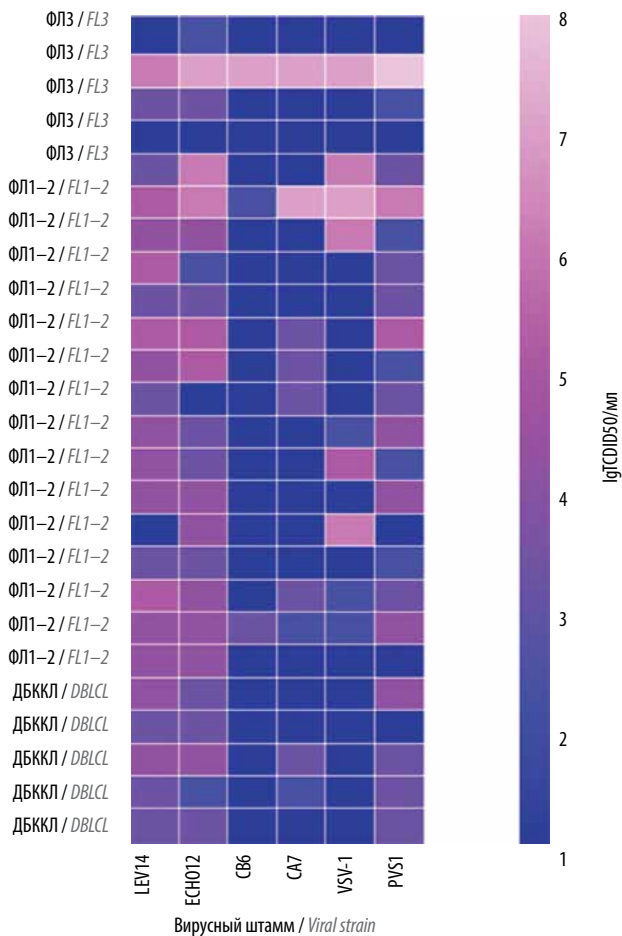


Рис. 1. Тепловая карта. Эффективность репликации вирусных штаммов в клетках краткосрочных культур злокачественных лимфом (72 ч после заражения). Здесь и на рис. 2: ФЛ1–2 – фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа; ФЛ3 – фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа; ДБККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

Fig. 1. Heat map. The replication efficiency of viral strains in cells of short-term malignant lymphomas cultures (72 hours after infection). Here and in the Fig. 2: FL 1–2 – 1st–2nd cytological type follicular lymphoma; FL3 – 3rd cytological type follicular lymphoma; DBLCL – diffuse B-large cell lymphoma

Параллельно проводилась оценка экспрессии мембранных рецепторов, через которые вирус проникает в клетку.

На рис. 2 представлена тепловая карта, отражающая наличие рецепторов на опухолевых клетках.

Мы продемонстрировали, что в условиях культивирования, описанных выше, краткосрочные культуры, полученные из биоптатов, экспрессируют рецепторы CD54 и CD55 на поверхности клеток, необходимые для эффективного проникновения в клетки вирусов групп Coxsackie и ECHO, при этом полиовирусный рецептор CD155 практически не детектировался при проведении проточной цитометрии. Данный вопрос требует, несомненно, более детального исследования и подтверждения отсутствия данного гена на уровне транскрипции в образцах опухолевых культур лимфоидной природы. Тем не менее репродукция вакцинного штамма полиовируса 1-го типа в клетках отмечалась. Данный факт говорит о том, что, вероятнее всего, существуют альтернативные пути проникновения вирусов в клетки, например с использованием альтернативных рецепторов, микропиноцитоза и др. [22].

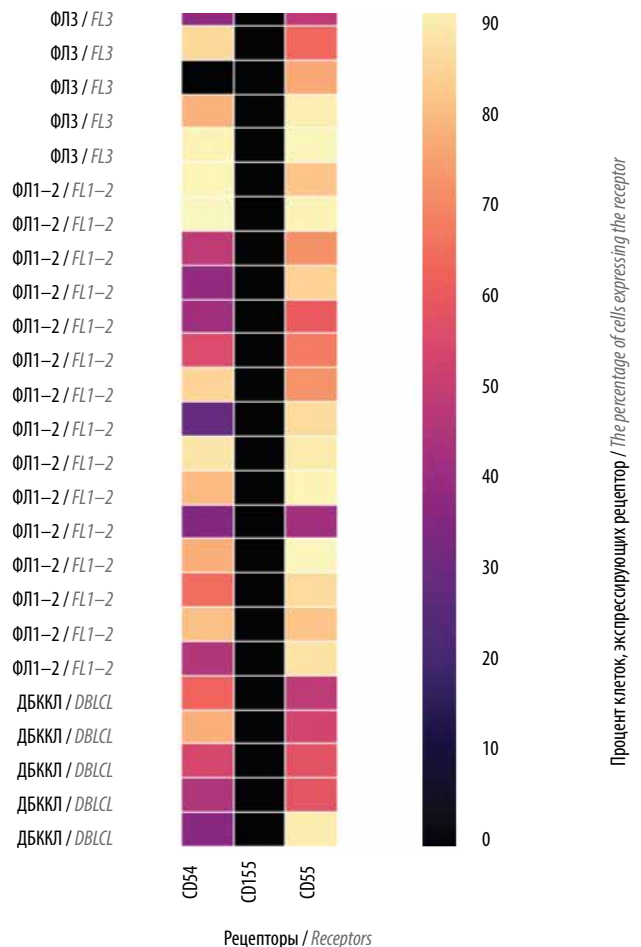


Рис. 2. Тепловая карта. Процент клеток, экспрессирующих мембранные рецепторы, необходимые для эффективного проникновения вирусов в клетку

Fig. 2. Heat map. The proportion of cells expressing membrane receptors required for effective penetration of viruses into the cell

Важно отметить, что процент клеток, экспрессирующих CD54 (ICAM-1), коррелировал со способностью клеток эффективно реплицировать штамм вируса везикулярного стоматита (коэффициент корреляции Пирсона 0,45; $p = 0,022$). Ранее мы показали, что для большинства солидных опухолей количественная оценка уровня экспрессии вирусных рецепторов не так важна, как сам факт наличия данного рецептора, пусть даже в небольшом количестве [17].

Предложенный метод оценки краткосрочных культур клеток лимфоидной природы будет иметь большое значение для будущих испытаний предложенной панели энтеровирусов, поскольку одновременная оценка экспрессии ряда вирусных рецепторов может представлять собой основу для разработки эффективного протокола прогнозирования реакции пациента на лечение с помощью того или иного виротерапевтического препарата. Подобный цитологический анализ может быть полезен в качестве критерия включения/исключения для максимизации эффективности терапии. Данное утверждение, безусловно, требует подтверждения соответствующими клиническими испытаниями. В дальнейшем следует

определить значение минимального уровня экспрессии вирусных рецепторов, приводящего к развитию эффективной вирусной инфекции в опухолевых клетках. В то же время важно помнить, что, несмотря на то что интернализация вируса является первым и, несомненно, крайне важным этапом, другие факторы, такие как сохранность системы врожденного противовирусного иммунитета, могут играть критическую роль в развитии терапевтического эффекта. Данные вопросы могут быть исследованы путем проведения полнотранскриптомного секвенирования, а также панорамного протеомного секвенирования образцов культур опухолевых клеток и последующей валидацией потенциальных биомаркеров.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно предложить штаммы ЖЭВ14, ЖЭВ7 и PV1S в качестве перспективных иммунотерапевтических средств для дальнейшего изучения и использования в качестве одного из новых подходов к лечению опухолей лимфоидной природы как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Epidemiology of the nonHodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Project Ann Oncol* 1998;9(7):717–20.
- Phan M., Watson M.F., Alain T., Diallo J.S. Oncolytic viruses on drugs: achieving higher therapeutic efficacy. *ACS Infect Dis* 2018;4(10):1448–67. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00144.
- Luminari S., Bellei M., Biasoli I., Federico M. Follicular lymphoma – treatment and prognostic factors. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34(1):54–9. DOI: 10.5581/1516-8484.20120015.
- Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. С. 183–5. [Magomedova A.U. Diffusive large B-cell lymphosarcoma of lymphoid organs: clinical forms, treatment. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. Pp. 183–5. (In Russ)].
- Ungerechts G., Frenze M.E., Yaiw K.C. et al. Mantle cell lymphoma salvage regimen: synergy between a reprogrammed oncolytic virus and two chemotherapeutics. *Gene Therapy* 2010;17(12):1506–16. DOI: 10.1038/gt.2010.103.
- Heinzerling L., Künzi V., Oberholzer P.A. et al. Oncolytic measles virus in cutaneous T-cell lymphomas mounts antitumor immune responses in vivo and targets interferon-resistant tumor cells. *Blood* 2005;106(7):2287–94. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4558.
- Hanauer J.D.S., Rengstl B., Kleinlützum D. et al. CD30-targeted oncolytic viruses as novel therapeutic approach against classical Hodgkin lymphoma. *Oncotarget* 2018;9(16):12971–81. DOI: 10.18632/oncotarget.24191.
- Namba M., Kimoto T. Culture conditions for a human lymphoma cell line (Raji) and their application to mutation research. *Gan* 1981;72(3):459–63.
- Minowada J., Ohnuma T., Moore G.E. Rosette-forming human lymphoid lines. I. Establishment and evidence for origin of thymus-derived lymphocytes. *J Nat Cancer Inst* 1972;49(3):891–5.
- Nilsson K. Human B-lymphoid cell lines. *Hum Cell* 1992;5(1):25–41.
- Ворошилова М.К., Горюнова А.Г., Горбачкова Е.А. и др. Изучение клеточного иммунитета у онкологических больных в процессе бессимптомной энтеровирусной инфекции. В кн.: Виротерапия и искусственная гетерогенизация опухолей. Зинатне, Рига, 1977. С. 17–19. [Voroshilova M.K., Goryunova A.G., Gorbachkova E.A. et al. The study of cellular immunity in cancer patients during asymptomatic enterovirus infection. In: *Virotherapy and artificial tumor heterogenization*. Zinatne, Riga, 1977; Pp. 17–19. (In Russ)].
- Чумаков П.М., Морозова В.В., Бабкин И.В. и др. Онколитические энтеровирусы. Молекулярная биология 2012;46:712–25. [Chumakov P.M., Morozova V.V., Babkin I.V. et al. Oncolytic enteroviruses. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2012;46:712–25. (In Russ)].
- Blackham A.U., Northrup S.A., Willingham M. et al. Molecular determinants of susceptibility to oncolytic vesicular stomatitis virus in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Res* 2014;187(2):412–26. DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.032.
- Betancourt D.M. Vesicular stomatitis virus is a malleable oncolytic vector for the treatment of various malignancies. University of Miami, 2017.
- Balachandran S., Barber G.N. Defective translational control facilitates vesicular stomatitis virus oncolysis. *Cancer Cell* 2004;5:51–65.
- Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am J Hygiene* 1938;27:493–7.
- Lipatova A.V., Le T.H., Sosnovtseva A.O. et al. Relationship between cell receptors and tumor cell sensitivity to oncolytic enteroviruses. *Bull Exp Biol Med* 2018;166(1):58–62. DOI: 10.1007/s10517-018-4289-1.
- Soboleva A.V., Seryak D.A., Gabdrakhmanova A.F. et al. Glioblastoma Multiforme stem cells are highly sensitive

- to some human non-pathogenic enteroviruses. *J Pharm Sci Res* 2018;10(4):936–9.
19. Sidorenko A.S., Zheltukhin A.O., Le T.H. et al. Persistence of oncolytic coxsackie virus A7 in subcutaneous human glioblastoma xenografts in mice in the context of experimental therapy. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018. Pp. 41–46.
 20. Soboleva A.V., Lipatova A.V., Kochetkov D.V., Chumakov P.M. Changes in the sensitivity of human glioblastoma cells to oncolytic enteroviruses induced by passaging. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018. Pp. 37–41.
 21. Svyatchenko V.A., Ternovoy V.A., Kiselev N.N. et al. Bioselection of coxsackievirus B6 strain variants with altered tropism to human cancer cell lines. *Arch Virol* 2017;162(11):3355–62. DOI: 10.1007/s00705-017-3492-0.
 22. Ohka S., Nihei C.I., Yamazaki M., Nomoto A. Poliovirus trafficking toward central nervous system via human poliovirus receptor-dependent and-independent pathway. *Front Microbiol* 2012;3:147–51. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00147.

Вклад авторов

Ф.Э. Бабаева: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Липатова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи, получение статистических данных;
 Д.В. Кочетков: проведение лабораторной части исследования, анализ полученных данных;
 П.М. Чумаков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 С.К. Кравченко: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

F.E. Babaeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;
 A.V. Lipatova: study design development, analysis of the obtained data (including statistical), article writing, obtaining statistical data;
 D.V. Kochetkov: laboratory part of the study, analysis of the obtained data;
 P.M. Chumakov: study design development, analysis of the obtained data, article writing;
 S.K. Kravchenko: study design development, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ф.Э. Бабаева/F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>
 А.В. Липатова/A.V. Lipatova: <https://orcid.org/0000-0003-4501-8514>
 П.М. Чумаков/P.M. Chumakov: <https://orcid.org/0000-0002-8078-2908>
 С.К. Кравченко/S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование поддержано грантом № 1.1096 Минздрава России, а также грантом № 075-15-2019-1660 Центра точного геномного редактирования и генетических технологий для биомедицины в рамках Федеральной программы развития генетических технологий в 2019–2027 гг.

Financing. The study was supported by the grant No 1.1096 from the Ministry of Health of Russia, and the grant No 075-15-2019-1660 to the Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine under Federal Research Programme for Genetic Technologies Development for 2019–2027.

Статья поступила: 19.09.2019. **Принята к публикации:** 28.11.2019.

Article submitted: 19.09.2019. **Accepted for publication:** 28.11.2019.

К дню рождения Андрея Ивановича Воробьева

1 ноября 2019 г. исполнился 91 год выдающемуся российскому (советскому) гематологу Андрею Ивановичу Воробьеву. Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН и РАН, лауреат престижных премий и обладатель многочисленных правительственных наград в течение долгих лет является знаменем отечественной гематологии.

Масштаб личности врача и ученого сразу же обозначился во время работы Андрея Ивановича под руководством И.А. Кассирского. Его академик А.И. Воробьев считает учителем и много делает для сохранения памяти о нем. Научные интересы Андрея Ивановича многообразны и, кажется, нет ни одной темы, имеющей отношение к клинической гематологии, которая оставалась бы вне поля зрения академика А.И. Воробьева. Он много и успешно занимается лечением злокачественных заболеваний системы крови (гемобластозов), анемий. Его работы (как научные труды, так и лекции), посвященные сепсису, острой кровопотере, лучевой болезни, как и многие другие, стали классическими. Трехтомное «Руководство по гематологии», вышедшее под редакцией А.И. Воробьева, выдержало 3 переиздания и долгое время оставалось основным источником «гематологических знаний» в Советском Союзе и России.



Можно сказать, что академик Воробьев существует одновременно в 3 ипостасях — блестящий врач, выдающийся ученый и учитель для молодых коллег. Однако нельзя не упомянуть о еще одном его качестве — прекрасного организатора.

Руководя долгое время кафедрой в Институте усовершенствования врачей, Андрей Иванович воспитал целое поколение врачей, которое определяло, определяет и через своих учеников будет определять ситуацию в гематологии и трансфузиологии, сложившуюся в Советском Союзе и России. Под его непосредственным руководством защищено множество кандидатских и докторских диссертаций. Академик А.И. Воробьев фактически создал в

том виде, в котором он существует и сейчас, головной Гематологический центр (Российский, а ранее Всесоюзный), который руководил научной и практической гематологией и трансфузиологией в стране. Будучи министром здравоохранения Российской Федерации в самое трудное время становления России как нового государства, Андрей Иванович сумел предотвратить развал здравоохранения страны, который фактически в то время уже начался.

Особого внимания и уважения заслуживает общественная позиция академика А.И. Воробьева. Его патриотизм можно назвать беспримерным. Гражданская позиция нашла отражение в книге «Я насквозь советский человек», написанной Андреем Ивановичем. Беды и проблемы страны воспринимались им как собственные, а масштаб его участия в них был поистине государственным. Работа академика А.И. Воробьева и его сотрудников во время землетрясения в Армении, аварии на Чернобыльской АЭС, во многих других горячих точках привела к спасению тысяч человеческих жизней.

Мы, врачи-гематологи, можем гордиться тем, что живем и работаем в эпоху Андрея Ивановича Воробьева. И эта эпоха продолжается.

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 (без учета иллюстраций и списка литературы)

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

На следующей 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.

